

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**“INFLUENCIA DE UNA DIETA ARTIFICIAL  
ENRIQUECIDA CON ARGININA EN EL PROCESO  
DE CICATRIZACION EN PACIENTES  
QUIRURGICOS DEL H.N.E.R.M”**

**TESIS**

**Para optar el Título de Licenciado en Tecnología Médica en el Área de  
Radiología**

**AUTOR**

**Palomino Tinoco, Karina Beatriz**

**Sandoval Castillo, Diana Inés**

**ASESOR**

**María Elizabeth Gonzales Loayza**

**Lima – Perú**

**2008**

**2008**

## **AGRADECIMIENTOS**

Debemos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que hicieron posible la realización de esta TESIS en especial:

Q.F. María Ocaña Pacheco y a la Dra. Elizabeth Gonzales Loayza grandes profesionales y excelentes personas, por su asesoramiento científico y estímulo para seguir creciendo intelectualmente y quienes a pesar de muchas ocupaciones y dificultades se comprometieron en la realización de este proyecto.

Al Dr. Florentini y a la Dra. Elizabeth Carranza por sus orientaciones en el análisis estadístico de los datos.

Gracias a todos los profesores quienes participaron en el desarrollo profesional de nuestra carrera.

También debemos agradecer el invaluable apoyo de todo el personal profesional y técnico de la Unidad de Soporte Nutricional y Artificial en especial al Dr. Mario Ferreira Mujica jefe de la Unidad de Soporte Nutricional a la Lic. Luisa Guerrero, Lic. Nutr. Roxana así mismo agradecer al personal del Servicio de Cirugía General 3B, médicos, enfermeras, auxiliares. Al Servicio de Farmacia pertenecientes al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## DEDICATORIA

*A Dios, por ser el Divino Proveedor de todas la cosas  
en la vida.*

*A mis Amados Padres, Irene y Raúl, por darme la vida, la  
educación y sobre todo su amor.*

*A mis hermanos, Raúl y Rocío fuente de apoyo  
inagotable.*

*A Sebastián, Camila y Raulito, mi alegría de todos los  
días, por quienes doy todo.*

***Diana***

## DEDICATORIA

*Esta tesis es una parte de mi vida y comienzo de otras etapas por esto y más, la dedico a Dios quien me dio la oportunidad de vivir, a mis Padres, Marino y Carlota quienes me dieron la vida y durante todos estos años confiaron en mí; comprendiendo mis ideales y el tiempo que no estuve con ellos, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre han estado apoyándome y brindándome todo su amor.*

*A mis hermanos, Miriam, Aldo, Carmen por brindarme su amistad y apoyo y en especial a Milagros quien es un verdadero milagro en mi vida,*

*A mis sobrinos Carlos, Beatriz, Y Carlita por ser un motivo de alegría.*

*A Paul muchas por todos estos años de conocernos en los cuales hemos compartido tantas cosas, gracias por todo el apoyo que me has dado para continuar, por tu paciencia y amor.*

*Gracias a la vida que tengo y a mis amigos que más quiero Rocio, Liz, Amelia; Diana, Gisela, Diana; gracias por estar conmigo en todo este tiempo y por ser mis amigos.*

## INDICE

	<b>Pag.</b>
Abreviaturas	
Resumen	
Summary	
1. Introducción.....	10
Objetivos Generales .....	12
Objetivos Específicos.....	12
Hipótesis .....	12
2. Marco Teórico .....	13
2.1 Nutrición Parenteral .....	13
2.1.1 Prescripción de la Nutrición Parenteral.....	14
2.1.2 Preparación de soluciones de Nutrición Parenteral .....	15
2.2 Arginina.....	16
2.2.1 Degradación de Arginina .....	16
2.2.2 Síntesis de Arginina .....	21
2.2.3 Importancia de la Arginina .....	24
2.3 Arginina Nutrición Parenteral .....	24
2.4 Colágeno.....	27
2.4.1 Metabolismo del Colágeno .....	27
2.4.2 Hidroxiprolina.....	28

2.4.3 Metabolismo de la Hidroxiprolina .....	29
2.5 Cicatrización.....	31
2.5.1 Fisiología de la Cicatrización .....	31
2.5.1.1 Fase Inflamatoria o Hemostasia .....	32
2.5.1.2 Fase Proliferativa.....	33
2.5.1.3 Fase de Reparación .....	34
2.5.2 Cicatrización gastrointestinal .....	35
2.5.2.1 Factores determinantes en el Proceso de Cicatrización....	36
2.5.2.1.1 Factores Locales.....	36
2.5.2.1.2 Factores Generales .....	37
3. Parte Experimental.....	39
3.1 Pacientes y Método.....	39
3.2 Desarrollo del Estudio .....	40
3.3 Método de Determinación .....	43
4. Resultados .....	48
4.1 Análisis Estadístico .....	53
5. Discusiones.....	58
6. Conclusiones.....	61
7. Bibliografía .....	62
8. Anexos .....	66

## **ABREVIATURAS**

- a) ARG** : Arginina
- b) NPT** : Nutrición Parenteral Total
- c) NPO** : Nada por vía oral
- d) Aa** : Aminoácido
- e) ATP** : Adenosin Trifosfato
- f) GAA** : Guanidinacetato
- g) GABA**: Acido gama amino butírico
- h) NO** : Óxido Nítrico
- i) NOS** : Oxido Nítrico Sintetasa
- j) OAT** : Ornitin aminotransferasa
- k) ASS** : Argininosuccinato Sintetasa
- l) ASL** : Argininosuccinato liasa
- m) CPS I**: Carbamoil sintetasa I
- n) OCT** : Ornitina carbamoiltransferasa
- o) GLI** : Glicina
- p) SOP** : Programación en Sala de Operaciones
- q) PO** : Post operatorio

## RESUMEN

El proceso de cicatrización en los pacientes quirúrgicos, se ve seriamente afectado por múltiples factores como el estrés fisiológico, la edad, el estado nutricional, etc.; es por ello que requieren suplementos nutricionales, para este fin, como la arginina.

El presente trabajo demuestra que la suplementación de las dietas parenterales, con dosis de 8.3g/día de arginina en un periodo de 3 días desde el post operatorio, favorece a la síntesis del colágeno y esto se observa al presentarse una variación en la excreción de hidroxiprolina, principal aminoácido de la molécula de colágeno.

Al realizar el análisis estadístico mediante Comparaciones Múltiples (Pruebas de Tahame y T de Dunnet) se observó que en los tres grupos de estudio: Pacientes Quirúrgicos, Pacientes Quirúrgicos con Nutrición Parenteral Total (NPT)/sin Arginina (ARG), Pacientes Quirúrgicos con NPT/con ARG, existen diferencias significativas ( $p < 0.001$ ), esto al compararlos contra el grupo control (Voluntarios Sanos), se observa en el Día 1 una mayor excreción de hidroxiprolina que va disminuyendo en el Día 3, siendo más evidente en los Pacientes Quirúrgicos con NPT/con ARG ( $p < 0.05$ ). Esto se explica, que al haber mayor cantidad de hidroxiprolina disponible (producto del metabolismo de arginina) existe una mayor utilización de este aminoácido para la formación de colágeno, esto sucede durante en el proceso de cicatrización.



**PALABRAS CLAVES:** *Arginina, Colágeno, Proceso de Cicatrización.*

## **SUMMARY**

The wound healing process in surgical patients, it is several affected by multiple factors as: physiological stress, age, nutritional state, etc. is for it that they need nutritional supplements for this, with arginine.

This study, demonstrates the addition of arginine to TPN in dose of 8,5g/days in periods of 3 days since postoperative improvement to the synthesis of collagen, this is observed on having appeared a variation in hydroxyproline excretion, principal amino acid the molecule of collagen.

On having realized the statistical analysis by means of Multiple Comparisons (Tukey and T Dunnett Test) our observed in three groups: Surgical Patients, Surgical Patients with Total Parenteral Nutrition (TPN)/ without Arginine (ARG), Surgical Patients with TPN/ with ARG, significant differences ( $p < 0.001$ ), this on they having be compared against a group control (Healthy Patients) because in the Day 1<sup>st</sup> a major excretion of hydroxyproline that is diminishing in the Day 3<sup>rd</sup>, being much more evident in Surgical Patients with TPN/ with ARG ( $p < 0.05$ ).

This explains that to the major account of hydroxyproline available (product of the metabolism of arginine) exists a major utilization of this amino acid for the formation of collagen, since it happens in the wound healing process.

**KEYS WORDS:** *Arginine, Collagen, Wound Healing Process.*

# **INFLUENCIA DE UNA DIETA ARTIFICIAL ENRIQUECIDA CON ARGININA EN EL PROCESO DE CICATRIZACION EN PACIENTES QUIRURGICOS DEL H.N.E.R.M**

## **I. INTRODUCCION**

La nutrición artificial, es aquél tipo de nutrición que se le proporciona a un individuo cuando éste es incapaz de ingerir cualquier tipo de comida por vía oral, puede ser por vía parenteral o enteral. Ésta al ser enriquecida con arginina mejora los parámetros nutricionales (antropométricos, proteínas plasmáticas, electrolitos, etc.) y la capacidad de síntesis de colágeno en el paciente quirúrgico. El proceso de cicatrización en los humanos, se ve afectado negativamente por múltiples factores, entre ellos la malnutrición.<sup>1</sup>

Una mejoría en el estado nutricional revierte en una menor morbilidad postoperatoria, según varios ensayos clínicos, en la actualidad existen nuevas líneas de investigación en este campo que están orientadas hacia la terapia nutricional.<sup>2, 8</sup>

La tendencia actual de la nutrición artificial, no sólo está orientada a cubrir los requerimientos nutricionales de proteínas, calorías y oligoelementos; sino también se considera un arma profiláctica y terapéutica en pacientes quirúrgicos<sup>9, 10</sup>, mediante la administración de sustratos nutricionales como la arginina.

La arginina es un aminoácido que se incorpora a las proteínas y ha sido clasificado como semiesencial o condicionalmente esencial en situaciones de estrés fisiológico. La biosíntesis de arginina en mamíferos es a partir del

ciclo de la urea y juega también un papel importante en múltiples procesos fisiológicos como precursor de glutamina, ornitina, colágeno, óxido nítrico y poliamidas, además se ha demostrado que tiene un efecto positivo en el proceso de cicatrización (síntesis de colágeno) y en la respuesta inmune.<sup>11</sup>

<sup>12</sup> La capacidad de cicatrización en los seres humanos puede ser valorada clínicamente. Sin embargo, también existen métodos bioquímicos los cuales mediante la cuantificación de los niveles de hidroxiprolina en orina, aminoácido semi esencial exclusivo de la molécula de colágeno, nos permite determinar si existe una mayor síntesis o no del colágeno.

### **OBJETIVO GENERAL**

- Demostrar que la suplementación de la Nutrición Artificial con arginina favorece a los pacientes post operados de neoplasias gástricas en el proceso de cicatrización.

### **OBJETIVO ESPECÍFICO**

- Demostrar que la suplementación de la Nutrición Artificial con arginina favorece la cicatrización, mediante la cuantificación de hidroxiprolina urinaria (colágeno) por Método Convencional usado en laboratorio.

### **HIPÓTESIS**

La Nutrición Artificial enriquecida con arginina mejora la cicatrización en pacientes quirúrgicos.

## II. MARCO TEORICO

### 2.1 NUTRICION PARENTERAL TOTAL

La alimentación parenteral consiste en el aporte de nutrientes al organismo directamente al torrente sanguíneo<sup>3</sup>, se indica en pacientes que no son capaces de utilizar el tubo digestivo por un periodo de tiempo superior a 7 días<sup>8</sup> (síndrome de intestino corto, síndrome pilórico etc.), como suplementación de un aporte enteral inadecuado en pacientes graves y en pacientes con indicación de reposo intestinal como por ejemplo en colitis ulcerosa grave, fístulas de alto débito y pancreatitis aguda necrohemorrágica en sus primeras etapas<sup>5, 6</sup>.

Es una técnica de asistencia nutricional de alto costo y con riesgo de complicaciones graves, por lo que está reservada para casos especiales en los cuales es necesario mantener la homeostasis del organismo: energía, proteínas, minerales, vitaminas y oligoelementos. Este aporte calórico se realiza con soluciones glucosadas que aportan 3.4 Kcal/g cuando la glucosa de la solución es dihidra; 3.6 Kcal/g si la glucosa de la solución es monohidra; 4 Kcal/g cuando la glucosa de la solución es anhidra (sol glucosada de laboratorio Braun). Las emulsiones lipídicas aportan 9 Kcal/g (1.1 Kcal/ml de emulsión al 10%, por el contenido de glicerol como solvente y fosfolípidos como emulsionante)<sup>6</sup>, su uso previene además el déficit de ácidos grasos esenciales<sup>5</sup>. Las proteínas se dan como soluciones aminoacídicas que contienen todos los aminoácidos esenciales y no esenciales<sup>10</sup>. Las necesidades de proteínas varían con la edad. Los aportes

recomendados para garantizar un buen balance nitrogenado son de 1,0-1,5 g/Kg/día en adolescentes y adultos<sup>5</sup>.

La nutrición parenteral se puede realizar por vía periférica (vena periférica) o por vía central (vena central). La primera modalidad es menos riesgosa, pero permite aportar soluciones de muy baja osmolaridad (< 600 mosm/l) y por ende con escaso aporte de nutrientes. Se utiliza generalmente como suplemento venoso periférico, de otro tipo de alimentación o en enfermos que no pueden utilizar el tubo digestivo por un período corto (ej. post gastrectomía). En estos casos se aportan soluciones de aminoácidos al 3% y glucosa al 5 o 10% (500mosm/l) según tolerancia, más las vitaminas, minerales y oligoelementos necesarios. Para aumentar el aporte calórico se utilizan lípidos al 10 o 20 % (280 y 330 mosm/l)<sup>6</sup>.

La Nutrición Parenteral Total por vía central es de mayor riesgo, pero permite dar soluciones de alta osmolaridad (>600mom/l) y por lo tanto un mayor aporte calórico proteico<sup>3, 6</sup>.

### **2.1.1 PRESCRIPCION DE LA NUTRICION PARENTERAL**

La prescripción de la nutrición parenteral debe ser individual, teniendo en cuenta las características de cada paciente. El cálculo de los requerimientos energéticos y proteicos que presenta un paciente debe realizarse siempre al inicio del tratamiento y cuando se produzcan cambios clínicos significativos en la situación clínica del paciente<sup>6, 7</sup>.

### 2.1.2 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES DE NUTRICIÓN PARENTERAL

Dependiendo de la vía de alimentación parenteral (periférica o central) que se utilice, siempre deberán mezclarse previamente los distintos nutrientes que se aportarán al paciente. Al indicar una nutrición parenteral se cuenta con una serie de soluciones que aportan nutrientes o minerales en forma separada. Las principales soluciones con que actualmente se cuenta son<sup>3</sup>:

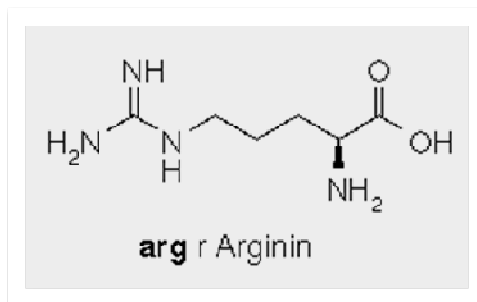
- Aminoácidos al 7.5, 8 y 10%
- Glucosa al 10 y 50%
- Lípidos al 20%
- Soluciones de electrolitos:
  - Cloruro de sodio
  - Acetato de sodio
  - Cloruro de potasio
  - Sulfato de magnesio
  - Gluconato de calcio
- Soluciones de elementos trazas que contienen Zn, Cu, Mn y Se.
- Multivitamínicos de uso parenteral.

Todas estas soluciones deberán ser mezcladas, en un solo contenedor para ser administradas en 24 horas.

Las mezclas de nutrición parenteral deben ser preparadas en las farmacias del hospital, siempre que se cuente con los medios y el personal adecuado para hacerlo. La preparación de una mezcla mediante el uso de cámaras de flujo laminar y filtros adecuados, garantizará la falta de contaminación bacteriana o por partículas <sup>5, 6</sup>.

## 2.2 ARGININA

Los estudios sobre arginina y su metabolismo datan de hace más de 100 años. Este aminoácido fue identificado por primera vez en 1895 como un componente de las proteínas animales.<sup>13</sup>



*Fuente: Estructura y función de proteínas: Departamento de Ingeniería Química Universidad de Almería. España. 2007*

**Fig. N°1. Molécula de Arginina**

Los estudios de los años 40, 50, 60 mostraban que las dietas ricas en arginina eran requeridas para el crecimiento de ratas jóvenes, pero no para las adultas. Es por ello que se le clasificó inicialmente como un aminoácido no esencial para la salud de los adultos humanos pero si como un aminoácido esencial para humanos jóvenes<sup>14</sup>. En condiciones normales los requerimientos de arginina en los humanos quedan cubiertos por la producción endógena. Sin embargo en periodos de estrés la arginina endógena puede resultar insuficiente.<sup>1</sup>

### 2.2.1 DEGRADACIÓN DE LA ARGININA

La estructura de la arginina fue establecida por una hidrólisis alcalina produciendo además, ornitina y urea, esto en 1897. La alta actividad de la



arginasa, enzima proveniente de esta hidrólisis, permitió identificarla in vivo en 1904, por lo tanto fuente primaria de arginina en los mamíferos es el ciclo de la urea.<sup>13</sup>

Los estudios fisiológicos y nutricionales en los años 30s y 40s, reportaron que la arginina era requerida para la síntesis de creatina, precursor de la creatinina, usado como indicador de la función renal.<sup>13</sup>

La amplitud de la información, durante esta década, sobre los estudios en balance nitrogenado no fueron lo suficientemente sensibles para evaluar los requerimientos dietarios de arginina, por ello la arginina debería considerarse como un aminoácido condicionalmente esencial en adultos y animales, particularmente en casos de enfermedad o trauma.

En 1987 se reportó que la arginina es el precursor en la síntesis de nitratos y óxido nítrico en macrófagos y células endoteliales, los cuales cumplen roles en algunos procesos, incluyendo la vasodilatación, respuesta inmune, neurotransmisión y adhesión de plaquetas y leucocitos.<sup>13</sup>

Con el descubrimiento de los nuevos roles de la arginina en animales, en 1981 se reportó que el intestino delgado es la mayor fuente de citrulina circulante producto de la síntesis endógena de arginina en ratas adultas. En gran porcentaje, aproximadamente el 85%, de la citrulina liberada es importante para la conversión a arginina en el riñón que luego es liberada dentro de la circulación renal.<sup>13</sup> La importancia cuantitativa de la síntesis renal de arginina fue demostrada al estudiar a sujetos normales contra sujetos que padecen de insuficiencia renal crónica; en los primeros la cantidad de la síntesis de arginina fue de 1.75g/día, en los segundos estaba reducido la función de filtración glomerular en 13% por lo que los

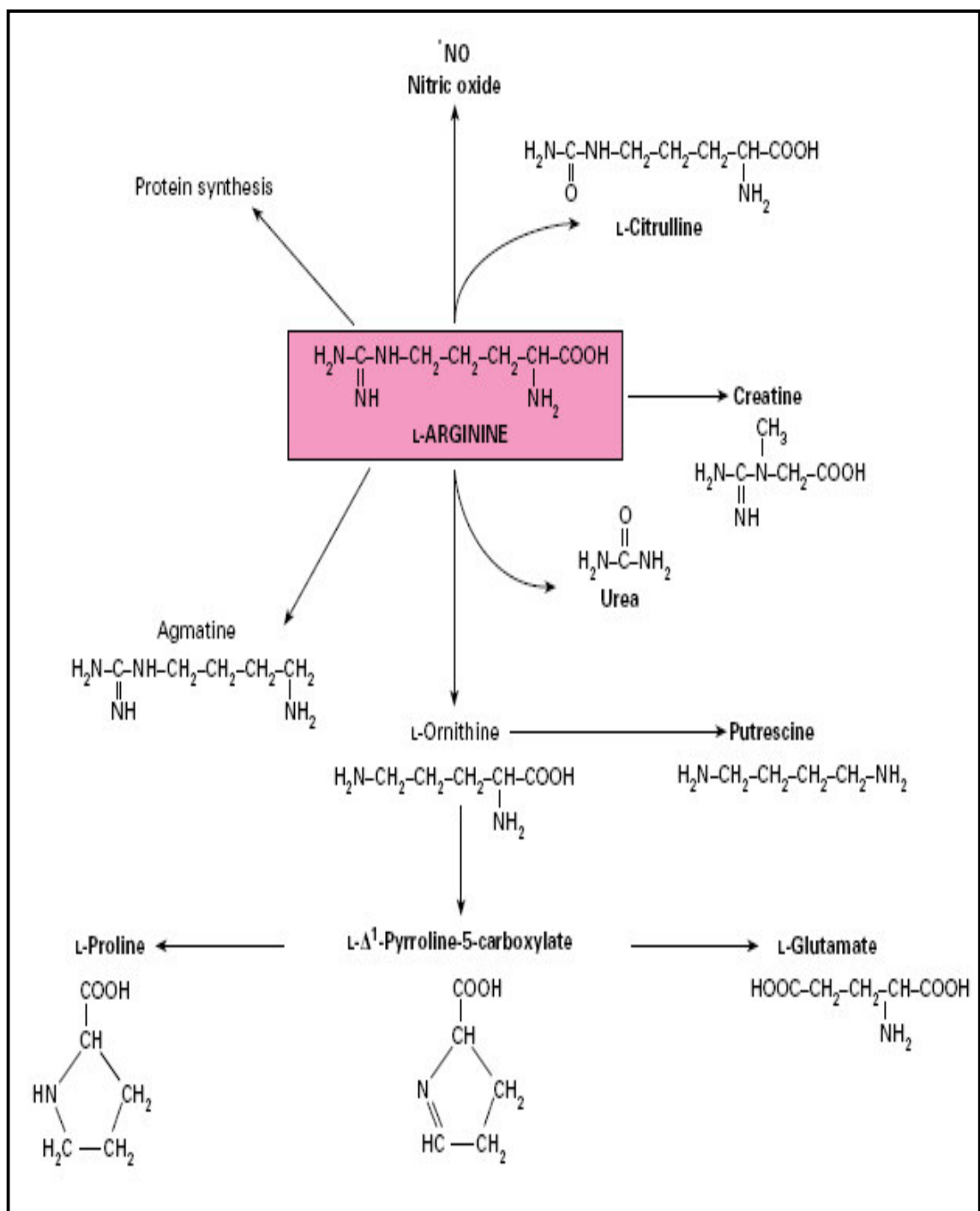
riñones produjeron solo 0.7g/día de arginina. Esto porque en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica los valores de citrulina en plasma son elevados.<sup>14</sup>

La Creatina y la Creatina Fosfato juegan uno de los mayores roles en el metabolismo de tejidos como en el músculo. Ambos componentes son propensos a espontáneas y no enzimáticas degradaciones, que producen creatinina a unos valores que corresponden al 1.7% del total de creatinina por día. Los adultos humanos excretan de 1 – 2g de creatinina/día; la variabilidad es primariamente dependiente de la masa muscular, porque estos tejidos contienen grandes almacenes de creatina y creatina fosfato. Por consiguiente, para mantener los niveles de creatina, los humanos necesitan reponer de 1 – 2g/día de creatina, parte de esto quizás viene desde una fuente de dieta no vegetariana, el resto es sintetizada *de novo* (síntesis a partir de una fuente endógena de sustratos).<sup>2</sup> El camino para la síntesis de creatina es simple, comprende dos reacciones. La primera reacción catalizada por la glicina aminotransferasa donde la arginina dona un grupo amidin a la glicina para formar guanidinacetato (GAA) y ornitina. La segunda reacción catalizada por la guanidinacetato N- metil transferasa. La GAA es metilada por S-adenosilmetionina para formar S-adenosinhomocisteina y creatina. La creatina es liberada por el hígado y tomada para otros tejidos, tales como los músculos vía un transportador. Los aspectos cuantitativos de la síntesis de creatina son importantes; si 1.5g/día de creatina son sintetizados, 2.6g/día de arginina son requeridos, esto es la arginina contenida en 50g de proteínas/día.<sup>15</sup>

Tres de todos los productos del metabolismo de la arginina son las llamadas “cell-signalling”: óxido nítrico (NO), glutamato y agmatina. El glutamato, que es sintetizado a partir de la glutamina, prolina y otros aminoácidos vía transaminación, puede dar lugar a otra cell-signalling: GABA (ácido aminobutírico). La arginina es la principal fuente para la generación de NO vía la NO sintetasa (ONS), aproximadamente el 1% de la arginina administrada por día es metabolizada por esta vía. La importancia en el endotelio renal es que mantiene los niveles de filtración glomerular, el tono vascular y el flujo sanguíneo renal.<sup>16</sup>

La arginina también juega un rol en el metabolismo de Arginyl-RNAt, no solamente como un precursor para la síntesis de proteínas, sino que compromete la conjugación de la arginina con los N-terminales de las proteínas manteniendo los N-terminal aspartato y glutamato, por lo tanto permite a estas proteínas ser el objetivo para la degradación por la ruta proteolítica dependiente de ubiquitina. La arginina también actúa como activador alosterico de N-acetil glutamato sintetasa, la cual sintetiza glutamato y acetil CoA. Como la acetilglutamato es un co-factor esencial para el carbamoil fosfato sintetasa I, una enzima clave en la síntesis de arginina y urea; quizás la arginina puede estimular su propio metabolismo. Además la arginina estimula la secreción de hormonas como: la insulina, hormona del crecimiento, glucagon y prolactina.<sup>13</sup>

En el metabolismo de la arginina la presencia de la arginasa es importante porque juega un rol principal en la síntesis de prolina, la cual es requerida para la síntesis del colágeno usado en la recuperación del tejido dañado en procesos de inflamación e infección.<sup>13</sup>



**Fuente:** Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. JR. Biochem. J. (1998)

**Fig. N°2. Degradación de la Arginina**

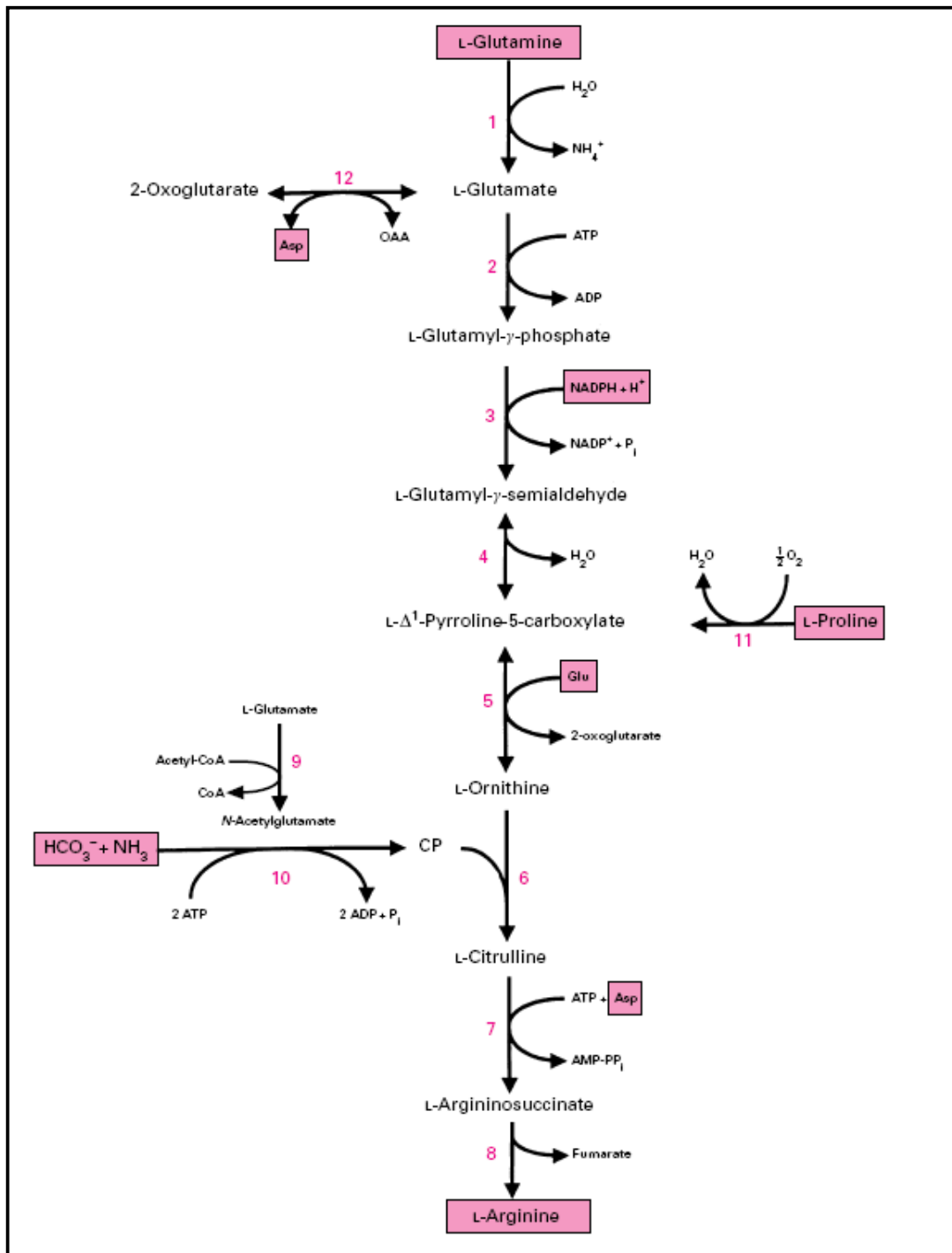
### 2.2.1 SÍNTESIS DE ARGININA

Algunas de las enzimas para la síntesis de arginina en mamíferos, están presentes en una variedad de tipos celulares, mientras que la expresión de otras enzimas es altamente estricta. La Glutaminasa dependiente de fosfato, ornitina aminotransferasa (OIT), argininosuccinato sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL) y aspartato aminotransferasa son muy distribuidas en tejidos animales. Mientras que la carbamoil sintetasa I (CPS I), ornitina carbamoiltransferasa (OCT) y N-acetilglutamato sintetasa son restringidas de la mucosa intestinal. La diferencia en la expresión de varias de estas enzimas es restringida de la mucosa intestinal, y esto es el resultado de la alta compartimentalización de los diferentes órganos. En adultos, la mayoría de la síntesis de la arginina endógena compromete a un órgano, como el eje intestinal-renal (dependiente de la especie y del desarrollo de estas)<sup>13</sup>, en cual el intestino delgado libera citrulina dentro de la circulación sanguínea la cual es luego extraída primariamente por el riñón para la conversión en arginina.<sup>13</sup>

La regulación de la síntesis renal de arginina no depende del contenido de arginina o proteínas en la dieta, en jóvenes se demostró que la síntesis de arginina no está afectada por el consumo de arginina libre. La regulación depende principalmente del envío de citrulina al riñón.<sup>13</sup>

La glutamina intestinal, la glutamina plasmática y la glutamina son extensivamente catabolizada en el intestino delgado y sirve como el mayor precursor para la síntesis intestinal de arginina y citrulina. El enterocito es el tipo de célula responsable de la síntesis intestinal de arginina y citrulina desde glutamina. El rol esencial de la síntesis intestinal de la arginina es

demostrado gráficamente por los resultados en la deficiencia de esta, cuando la síntesis intestinal de citrulina es bloqueada por inhibición de la OCT u OAT por una masiva resección del intestino delgado, similarmente, la deficiencia de arginina, ocurre en individuos con defectos hereditarios en OCT u OAT.<sup>13</sup>



Fuente: Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. JR. Biochem. J. (1998)

**Figura N°3 Síntesis de la Arginina**

### 2.2.2 IMPORTANCIA DE LA ARGININA

La revisión de las funciones de la arginina ha demostrado que es importante para lo siguiente:

- Participa en la urea génesis regulando la detoxificación del amonio dentro del ciclo de la urea.<sup>16</sup>
- Estimula la liberación de hormonas anabólicas y de factores de crecimiento<sup>18</sup>.
- Interviene en el proceso de cicatrización<sup>6, 17</sup>.
- Proporciona el grupo amidino para la síntesis de la creatina, interviniendo de manera fundamental en la reserva de fosfatos de alta energía y en la regeneración del ATP muscular<sup>13</sup>.
- Presenta efectos inmunomoduladores, disminuyendo la adhesión leucocitaria y la actividad bactericida de los macrófagos activados<sup>18, 29</sup>.

### 2.3 ARGININA Y NUTRICIÓN PARENTERAL

La arginina es un nutriente esencial para adultos que sufren injurias, que son sometidos a estados de estrés fisiológico, que sufren sepsis, etc. Pues como se ha mencionado interviene en múltiples procesos, es por ello que en la actualidad se suplementan las fórmulas parenterales con dosis variables de este aminoácido<sup>7, 8, 18, 19, 20</sup>.

La cantidad de arginina en la dieta probablemente deba ser de 2 – 6g/día, dependiendo del consumo de proteínas. Una variedad de estudios se han realizado suministrando cantidades variadas de arginina por vía oral. Así,



se manifestó que altas dosis (>10g/día) son necesarios para determinados efectos y a esta cantidad no se produce toxicidad.<sup>7</sup>

En varios estudios usando una variedad de modelos animales demostraron la eficacia de la dietas suplementadas con arginina, en la reducción de la respuesta catabólica en un trauma mayor, sepsis e injuria, y mejorando la respuesta inmune después de una variedad de estimulaciones, pocos estudios se han realizado en humanos. Elsair et al, demostró una mejora en el balance nitrogenado 3 días después de una colecistectomía en pacientes que recibieron arginina por vía parenteral (15g/día).<sup>8</sup>

La cirugía mayor del tracto gastrointestinal conlleva a una agresión biológica que se traduce en una serie de fenómenos cardiovasculares, metabólicos y de inmunosupresión (depresión de algunas funciones inmunológicas), lo mismo sucede en pacientes traumáticos y quemados. Así, a principios de los 90 nace la tendencia a emplear la nutrición artificial como vehículo de restauración inmunológica en el paciente crítico y en cirugía mayor gastrointestinal. Se introducen los términos de farmaconutrición e inmunonutrición para definir el empleo de la nutrición artificial no sólo con el objetivo de administrar al paciente los requerimientos nutricionales sino con el de mejorar su estado inmunológico mediante la administración de sustratos adicionales como la arginina.<sup>1</sup>

La administración intravenosa de arginina ocurre comúnmente. Las soluciones de aminoácidos diseñadas para nutrición parenteral contienen de 8 – 11g/100g de aminoácidos y la administración parenteral de la arginina es a infusión constante. Soluciones especializadas de aminoácidos están disponibles a pacientes con falla renal o hepática siendo

generalmente omitida la arginina o considerablemente reducida.<sup>7</sup> Los investigadores han examinado los efectos de la suplementación con arginina en las soluciones de aminoácidos. Primero en individuos normales se encontró que la arginina en infusión de 6g/día previene la hiperamonemia. Estudios más recientes infundieron 20g de arginina clorhidrato diariamente (dándolo sin ningún otro aminoácido) en pacientes pos operados por 7 días y lo compararon con pacientes que recibieron una fórmula balanceada (Travasol ®). Los niveles en plasma de arginina y ornitina en los dos grupos no mostraron diferencias significativas; el balance nitrogenado y la proliferación de linfocitos tampoco mostraron diferencias. En otro estudio fue añadido arginina y glutamina en la solución de nutrición parenteral, en este caso la cantidad de arginina fue del 50% más que en el grupo control, aquí se presentaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de arginina, en la incidencia de infección en los pacientes y hasta en la mortalidad siendo menor en el grupo de estudio.<sup>7</sup>

En una variedad de estudios de laboratorio, la suplementación con arginina tiende a aumentar la cicatrización de las heridas en animales especialmente en roedores. En 1990 Barbul reportó los efectos de la administración de arginina en los depósitos de colágeno y la respuesta inmune en voluntarios sanos. Todos los individuos tuvieron pequeños catéteres de politetrafluoretano insertados en la región deltoidea que fueron recogidos y valorado el colágeno mediante el análisis de hidroxiprolina contenida, la cual es usada como un índice de síntesis de colágeno. La cantidad de arginina administrada varió de 17 a 25g/día y en los resultados

se observó un aumento en el 50% de la cantidad de hidroxiprolina entre los grupo de estudio y el placebo contenida en los catéteres.<sup>7</sup>

La Inmunonutrición con arginina está relacionada con una reducción en las complicaciones infecciosas y en una menor estancia hospitalaria en pacientes sometidos a cirugías<sup>18</sup>, las nuevas líneas de investigación sobre la utilización de este aminoácido a nivel hospitalario están dedicadas a optimizar el uso de las fórmulas nutricionales suplementadas con arginina y disminuir los posibles efectos adversos<sup>18, 19, 20</sup>.

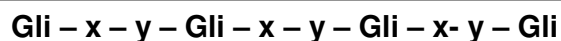
## 2.4 COLAGENO

### 2.4.1 METABOLISMO DEL COLÁGENO

El colágeno es una material extracelular producida por los fibroblastos, la base molecular del colágeno está constituida por cadenas de polipéptidos y cada una de estas es un polímetro de aminoácidos<sup>21</sup>.

La unidad esencial del colágeno está constituida por tres cadenas de polipéptidos que aparecen entrelazadas formando una triple hélice, constituyendo una unidad macromolecular denominada tropocolageno<sup>22</sup>.

La zona central de cada cadena cuenta con repeticiones de la secuencia:



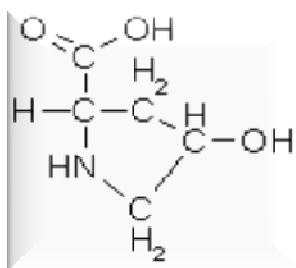
A lo largo de los 1000 aminoácidos que constituyen cada polipéptido, encontramos que cada tres, uno de ellos es la glicina y en el lugar de X e Y encontramos a la glicina y a la hidroxiprolina respectivamente. Siendo la hidroxiprolina un aminoácido prácticamente exclusivo del colágeno.

Lo que caracteriza al colágeno es esa secuencia repetitiva y la gran proporción que tiene de glicina, prolina e hidroxiprolina. La prolina y la hidroxiprolina constituyan juntas 22 % de todos los aminoácidos del colágeno. Se sabe que la hidroxiprolina desempeña un papel fundamental y especial como elemento que estabiliza esta triple hélice. Cuando hay defectos de la hidroxiprolina se traduce en la desorganización de la triple hélice y por lo tanto de todo el colágeno.<sup>22</sup>

Para la cicatrización normal, el colágeno debe ser degradado al igual que producido, esto es iniciado por las colagenasas producidas por los fibroblastos convirtiéndola en péptidos y aminoácidos<sup>23</sup>.

#### **2.4.2 HIDROXIPROLINA**

La hidroxiprolina se encuentra casi exclusivamente en el colágeno y representa alrededor de un 13% del contenido aminoacídico de la molécula. La hidroxiprolina deriva de la prolina por una hidroxilación postranslacional que se produce en el interior de la cadena péptica. Como la hidroxiprolina liberada durante la degradación del colágeno no puede ser reutilizada en la síntesis de colágeno; la mayor parte de la hidroxiprolina endógena presente en los líquidos biológicos deriva de la degradación de las diversas formas de colágeno<sup>24</sup>.



**Fuente:** Manual Marcadores Bioquímicos, Universidad Complutense de Madrid. Madrid 1995.

**Fig. Nº4. Molécula de Hidroxiprolina.**

### 2.4.3 METABOLISMO DE LA HIDROXIPROLINA

La hidroxiprolina se encuentra en líquidos biológicos en distintas formas. Alrededor del 90% de la hidroxiprolina liberada por degradación del colágeno en los tejidos, se degrada el aminoácido libre y circula en el plasma, es filtrada y casi totalmente reabsorbida por el riñón. Eventualmente se oxida totalmente en el hígado y se degrada a dióxido de carbono y urea.

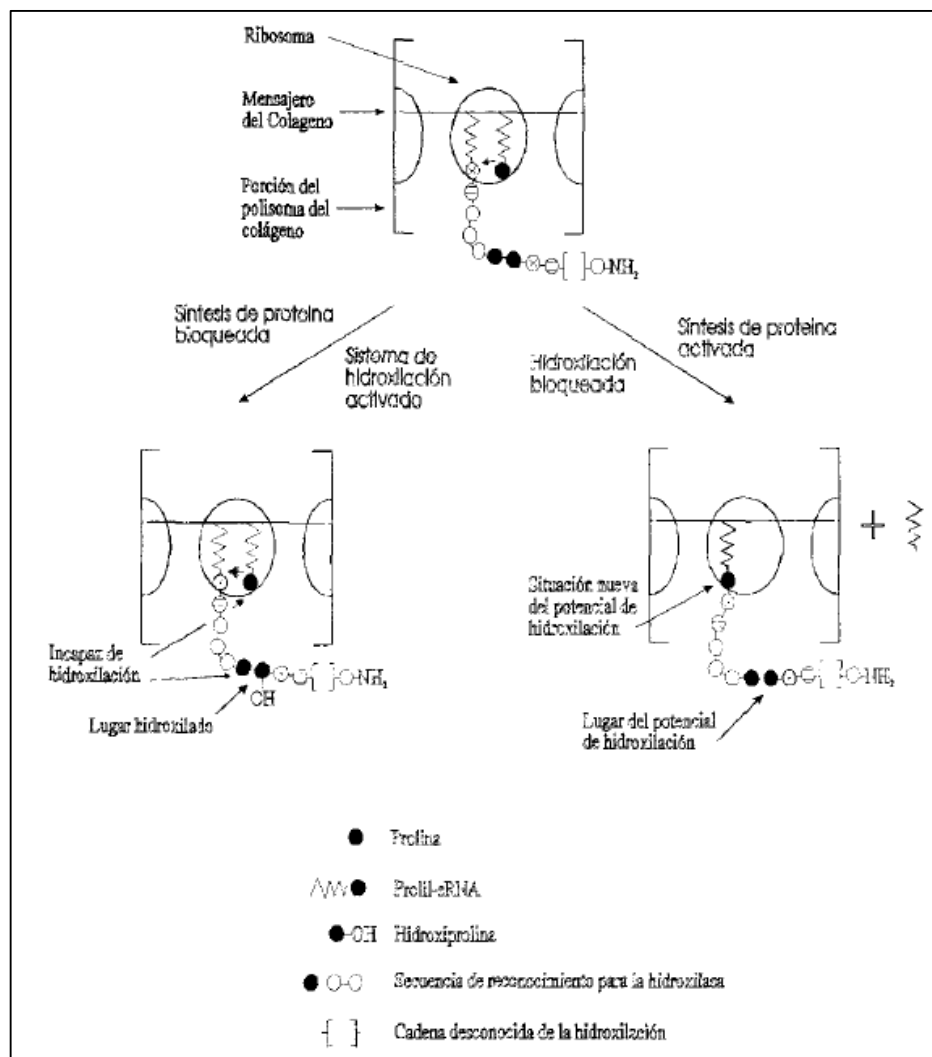
Alrededor del 10% de la hidroxiprolina liberada por la degradación del colágeno circula unida a péptidos y estos péptidos que contienen hidroxiprolina son filtrados y eliminados por la orina, sin ningún proceso metabólico. Así pues, la hidroxiprolina total urinaria representa solo alrededor del 10% del catabolismo colágeno total.

La hidroxiprolina se encuentra libre, y otra parte unida a péptidos que son dializables y representan más del 90% de la excreción urinaria total de este aminoácidos, y una pequeña cantidad de polipéptido no dializable conteniendo hidroxiprolina<sup>24</sup>.

La hidroxiprolina puede ser medida asimismo en plasma, donde circula bajo diferentes formas (fijada a proteínas, fijada a péptidos y en forma

libre). Debido a los bajos niveles, la medición de hidroxiprolina en plasma no es un índice muy sensible.

La excreción de hidroxiprolina total con la orina sigue un ritmo circadiano, con una excreción pico durante la noche, la hidroxiprolina urinaria depende de las dimensiones corporales y del índice de filtración glomerular. Por lo que es indirectamente proporcional a la edad del paciente<sup>24</sup>.



**Fuente:** Manual Marcadores Bioquímicos. Universidad Complutense de Madrid. Madrid 1995.

**Fig. Nº5. Hidroxilación de la prolina durante la biosíntesis del colágeno.**

## **2.5 CICATRIZACION**

La cicatrización empieza en el momento en que se pierde la integridad física de la piel. Es un proceso reparativo que conduce a la regeneración del epitelio y el reemplazo de la dermis por un tejido fibroso constituido por colágeno.<sup>24</sup>

El proceso que caracteriza a la cicatrización es muy complejo, y en él están íntimamente correlacionados múltiples mecanismos biológicos que van desde un suficiente aporte proteico, con una adecuada presencia y utilización del oxígeno en el área afectada y un sin número de procesos hormonales y enzimáticos, donde tanto las prostaglandinas específicas como los factores de crecimiento, intervienen armónicamente para que esta regeneración básicamente epitelial, con una conveniente producción tanto de fibroblastos como de tejido conectivo, de el resultado esperado: una normal cicatrización.<sup>23</sup>

### **2.5.1 FISIOLOGIA DE LA CICATRIZACION**

La cicatrización de heridas es un proceso sistémico, que se da por etapas.<sup>25</sup>

Implica la interacción entre varios tipos de células, es una secuencia de eventos complejos, integrados y continuos, iniciados en el momento del daño tisular, y que se suspenden poco después de completada la reparación de la herida. Existen tres fases esenciales<sup>24</sup>

- Fase Inflamatoria o Hemostasia
- Fase Proliferativa
- Fase de Reparación o Remodelación

### **2.5.1.1 FASE INFLAMATORIA O HEMOSTASIA**

Se inicia inmediatamente después de la aparición del traumatismo. Se desencadena la agregación de las plaquetas, la cascada de la coagulación y una vasoconstricción inicial. Al mismo tiempo que se produce un sinnúmero de respuestas celulares, la principal respuesta celular tiene que ver con la trombina que activa las plaquetas, liberando factores de coagulación que se unen al fibrinógeno formando una matriz de fibrina que origina un trombo siendo esta una interacción de las plaquetas con la trombina y el colágeno<sup>25</sup>.

El paso siguiente, es la activación de los macrófagos, los cuales tienen consecuencias fundamentales en algunos aspectos de la cicatrización como: la fagocitosis, desbridamiento de la herida, regulación de la síntesis de la matriz, reclutamiento y activación celular y angiogenesis.<sup>28</sup>

Esta fase, puede ser corta o larga según el tipo de herida y la población bacteriana, es usualmente seguido por el desarrollo del tejido de granulación que contiene fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y algunos linfocitos T, y en ella participan de forma importante los factores de crecimiento en las etapas iniciales, que sirven como potentes iniciadores del proceso de reparación.<sup>26</sup>





**Fuente:** N. Farreras Catasús. Influencia de una dieta enteral suplementada con arginina, RNA, ácidos grasos omega – 3 en el proceso de cicatrización. U.A.B. 2000.

**Figura N°6 Fases del Proceso de Cicatrización**

### 2.5.1.2 FASE PROLIFERATIVA.

Esta fase se inicia durante la reacción inflamatoria al cabo de dos o tres días incluye dos líneas celulares, la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis. Los fibroblastos, estimulados por la activación del sistema del complemento, tienden a formar el colágeno matriz de la cicatriz. Para ello se adhieren a la fibrina formada por la cascada de la coagulación y refuerzan la malla de fibrina.<sup>24</sup> Estos aparecen en la herida poco después que los leucocitos, aumentan la fuerza tensil de la herida y restablece la integridad tisular. Los fibroblastos son responsables de la formación de los componentes del tejido conjuntivo, especialmente del colágeno,

glucosaminoglicanos (muco polisacáridos) y mas tardíamente de las fibras elásticas.

Por otro lado la formación de capilares comienza al final de la primera semana, bajo el estímulo de los macrófagos que forman el factor de crecimiento vascular<sup>5</sup>. Esta neo angiogénesis es un proceso vital para la reparación tisular por aportar el suplemento vascular necesario que trae consigo oxígeno, aminoácidos, glucosa, metales y vitaminas.<sup>23</sup>

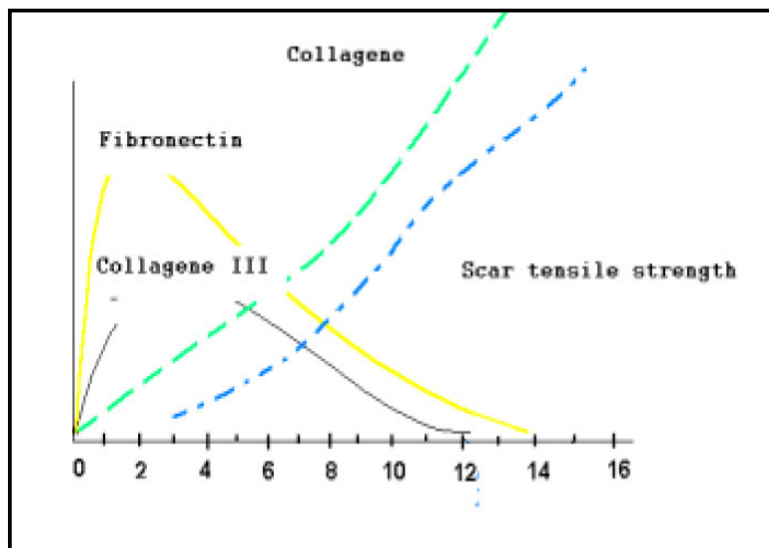
### **2.5.1.3 FASE DE REPARACION O REMODELACION**

Fase caracterizada por la síntesis proteica con formación de colágeno, por activación del factor de crecimiento estimulante de fibroblastos.

La síntesis se realiza en el fibroblasto y la molécula luego de adquirir su estructura terciaria es liberada en forma de pro colágeno, algunos fibroblastos se diferencian hacia miofibroblastos que se interconectan en la matriz del colágeno y producen una contracción centrípeta disminuyendo la pérdida de sustancia.

Existe un concepto que tiene gran interés para la cicatrización y la técnica de tratamiento de las heridas, es lo que se denomina fuerza tensil de la herida. La fuerza tensil de la herida es dependiente de la cantidad de colágeno depositada y de la cantidad de uniones cruzadas, por lo tanto aumenta progresivamente en el tiempo y es mayor a partir de la tercera semana. (Fig.Nº6)

La máxima fuerza tensil se alcanza a las 4 semanas y nunca supera el 80% de la fuerza tensil de la piel normal<sup>22</sup>.



**Fuente:** N. Farreras Catasús. Influencia de una dieta enteral suplementada con arginina, RNA, ácidos grasos omega – 3 en el proceso de cicatrización. U.A.B. 2000.

**Figura Nº7. Depósito de los componentes de la matriz de la herida con el paso del tiempo (en días). La fuerza tensil de la cicatriz aumenta paralelamente a la cantidad de colágeno tipo I.**

La dermis intacta está compuesta predominantemente por colágeno tipo I (80% a 90%) y colágeno tipo III (10 a 20%). En las fases tempranas de la cicatrización la proporción de colágeno tipo II aumenta (30%) paralelamente a la fuerza tensil de la cicatriz.

### 2.5.2 CICATRIZACION GASTROINTESTINAL

Las vías gastrointestinales están compuestas de una capa de mucosa interna rodeada por capas circulares y longitudinales de músculo liso, dentro del peritoneo, las vísceras huecas están revestidas por fuera por una serosa contigua al peritoneo visceral.

Desde el punto de vista histológico se identifican perfectamente algunas capas delimitadas en la pared gastrointestinal. La mucosa, la submucosa.

Las muscularis propia y la serosa. Incluyen diferentes tipos celulares y tiene importancia funcional diversa<sup>25</sup>.

La resistencia tensil de las vías gastrointestinales depende de su capa submucosa<sup>1</sup>.

La submucosa es una capa característica dentro de las vías digestivas, compuesta fundamentalmente de tejido conectivo y vasos sanguíneos. La mayor parte del colágeno dentro de las vías gastrointestinales esta dentro de la submucosa, de modo que esta capa es la encargada fundamental de la integridad del intestino y otros órganos del sistema gastrointestinal. La composición de colágeno es diferente a la observada en la piel<sup>8</sup>. Por lo que la recuperación de la heridas intestinales es mucho más rápida que las heridas cutáneas<sup>1</sup>.

### **2.5.3 FACTORES DETERMINANTES EN EL PROCESO DE CICATRIZACION**

#### **2.5.3.1 FACTORES LOCALES**

Después del daño, ocurren cambios dinámicos en el metabolismo de muchos nutrientes. Estos cambios y sus efectos en la cicatrización se ven influenciados por la edad, estado general, estado nutricional y terapia medicamentosa. Los nutrientes son importantes en la cicatrización porque aumentan el sistema inmune y la secreción de hormonas anabólicas, y suprimen la oxidación tisular.

La nutrición inadecuada retarda la cicatrización, especialmente en la vejez. Si la ingesta calórico — proteica se suspende por 24 horas, se detiene la síntesis de colágeno, la terapia nutricional de soporte mantiene la

competencia inmune, disminuye el riesgo de infección y facilita la cicatrización, lo cual también se consigue con nutrición parenteral y enteral temprana<sup>22</sup>.

Las heridas en tejidos isquémicos cicatrizan mal, y no del todo. La tensión de oxígeno es crítica para el proceso de cicatrización que se ve limitada por esta. El oxígeno es necesario para la hidroxilación enzimática de los residuos de prolina y lisina en la formación de cadenas de colágeno. Para que esta reacción se mantenga es necesaria una tensión de oxígeno tisular de 25mmHg<sup>1</sup>.

### **2.5.3.2 FACTORES GENERALES**

#### **Déficit Proteico y vitamínico.**

Los cuales pueden obstaculizar la síntesis de colágeno y de fibroblastos.

#### **Edad.**

Con el envejecimiento la piel y el tejido muscular pierde su tono y elasticidad, el metabolismo también se retarda y se daña la circulación, todos estos factores alargan la cicatrización<sup>22</sup>.

#### **Diabetes.**

Si no se controla, se origina una deficiente cicatrización, infección y pobre vascularización de la herida. Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, son nocivas para la herida<sup>18</sup>, los mecanismos implicados serían la isquemia por microangiopatía y la hipoxia adicional por la hiperviscosidad de la sangre<sup>1</sup>.

### **Fármacos.**

Muchas drogas afectan este proceso, teniendo algunas una acción perjudicial como los anticoagulantes, antineoplásicos, glucocorticoides.

Otras tienen acción estimulante y otras, una acción inhibitoria<sup>22</sup>.

Además de los factores que acabamos de señalar, la localización de la herida y el tamaño de ésta juegan un papel importante debido a que, en un área con mayor aporte vascular el proceso de cicatrización será mucho más efectivo, de la misma forma una herida amplia tarda más en recuperarse que una de menor tamaño.

### **III. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1 PACIENTES Y MÉTODO**

##### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se estudiaron prospectivamente 31 pacientes entre las edades de 35 hasta 75 años (17 mujeres y 14 varones), todos ellos intervenidos quirúrgicamente, con neoplasias gástricas en los servicios de Cirugía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero - Diciembre 2007.

##### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasias gástricas, sometidos a intervención quirúrgica resectiva a los que se efectuaron gastrectomías totales o parciales.

##### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Irresecabilidad de la neoplasia, pacientes que no han sido sometidos a gastrectomías totales o parciales.
- Antecedentes radioterapia abdominal.
- Infección preoperatoria o postoperatoria activa, pacientes que reciben antibioticoterapia que puede interaccionar con los demás nutrientes de la fórmula parenteral o alterar el proceso de cicatrización.

- Antecedentes de administración de inmunosupresores.
- Alteración de la función hepática que contraindique nutrición artificial.
- Alteración de la función renal, porque alteraría las concentraciones de hidroxiprolina urinaria.
- Antecedente de patología cardiovascular, que contraindique un elevado aporte de sodio.
- Antecedentes de Diabetes Mellitus Tipo I y II, en estos pacientes ya tienen alterada la función renal.

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio randomizado que incluyó a 4 grupos de pacientes:

- Grupo 1 (n=10) Grupo Control (voluntarios aparentemente sanos).
- Grupo 2 (n=11) Grupo Pacientes Quirúrgicos Sin restricción Oral.
- Grupo 3 (n=10) Grupo Pacientes Quirúrgicos Con Nutrición Parenteral Total.
- Grupo 4 (n=10) Grupo Pacientes Quirúrgicos con Nutrición Parenteral enriquecida con Arginina 10% (Rivero®).

### **3.2 DESARROLLO DEL ESTUDIO**

#### **EVALUACIÓN PRE - QUIRÚRGICA**

<b>GRUPO 2</b>	En este grupo se evaluó los Riesgos Quirúrgicos (Neumológico y Cardiológico).
----------------	---



<b>GRUPO 3 – 4</b>	<p>En ambos grupos se les evaluó su estado nutricional antes de iniciarles la Nutrición Parenteral Total, según los criterios ya mencionados.</p> <p>También se les evaluó los Riesgos Quirúrgicos (Neumológico y Cardiológico).</p>
--------------------	--

## **PERIODO POST QUIRÚRGICOS**

A todos los pacientes quirúrgicos (Grupo 2, 3 y 4) se les hizo un seguimiento en su evolución clínica para observar la presencia o no de complicaciones post operatorias que puedan interferir en nuestro estudio, por ejemplo:

- Riesgo de infección de la herida operatoria.
- Infección de Catéter Venoso Central.
- Intolerancia a la dieta parenteral.
- Fallecimiento.

## **COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL**

Se estandarizaron las preparaciones de la Nutrición Parenteral Total en todos los pacientes de los grupos 3 y 4, como se muestran a continuación, en las siguientes tablas<sup>11</sup>:

**Tabla N°1. Fórmula de la Preparación para la Nutrición Parenteral Total. (\*)<sup>33</sup>**

<b>Nutriente</b>	<b>Cantidad Requerida</b>	<b>Conversión a mL</b>
Arginina 10% (**)	8.3g	80.3mL
Nitrógeno (aminoácidos 10%)	16g	1000mL
Glucosa 50%	250g	500mL
Sodio 20%	40mEq	11.7mL
Potasio 10%	47mEq	17.4mL
Fosfato de Potasio	24mEq	20.0mL
Magnesio	8.1mEq	5.0mL
Calcio	10mEq	20.0mL
Sulfato de Zinc	5mL	5.0mL
Oligoelementos	10mL	10.0mL
Vitaminas	5mL	5.0mL
Agua (***)	c.s.p	500mL
Volumen Total	2000mL	
Lípidos	50g	250.0mL

(\*) La Nutrición Parenteral Total fue administrada a los pacientes del grupo 3.

(\*\*) A las fórmulas para los pacientes del grupo 4 se les adicionó Arginina en la cantidad descrita en la tabla.

(\*\*\*) El volumen de agua varió en el grupo 3, pues se agrego el volumen equivalente a la cantidad de Arginina administrada al grupo 4.

**Tabla N°2. Volumen de Infusión (mL/h) y Tiempo de Infusión (h) durante la administración de la NPT y NPT enriquecida con arginina<sup>33</sup>.**

<i>Nutriente</i>	<i>Volumen de Infusión (mL/h)</i>	<i>Tiempo de Infusión (h)</i>
<b>Fórmula Parenteral</b>	100mL/h	20h
<b>Lípidos</b>	63mL/h	4h

### **3.3 MÉTODO**

En la actualidad existen muchos métodos para la determinación de hidroxiprolina usados en la práctica clínica, pero el desarrollo de estos son todavía tediosos y de alto costo. Por ejemplo existen kits comerciales basados en técnicas colorimétricas y por cromatografía que son los más sensibles y los métodos espectrofotométricos convencionales.<sup>1, 32</sup>

#### **DETERMINACIÓN DE HIDROXIPROLINA**

##### **Obtención de Muestras:**

Las muestras de los grupos de estudio 2, 3 y 4 fueron recolectadas en tres diferentes días:

Día 0: Día de la intervención quirúrgica.

Día 1: Primer día post operatorio.

Día 3: Tercer día post operatorio.

Se recolectó la muestra de orina matinal, aproximadamente a las 6am, la cual se llevó a refrigeración inmediata entre los 2-8°C.

Las características de la toma muestra para cada grupo de estudio fueron como se muestra a continuación:

**Tabla N°3. Indicaciones para Toma de Muestras en los diferentes grupos de estudio.**

<b>Grupo 1</b>	A cada paciente se le indicó evitar durante 48 horas el consumo de todo tipo de carnes y derivados, gelatina, alimentos en general que contienen colágeno o hidroxiprolina, pues su consumo aumenta la excreción del aminoácido.
<b>Grupo 2</b>	Los Pacientes estuvieron en condición de Nada Por Vía Oral (NPO) 24 horas previas a la intervención quirúrgica.
<b>Grupo 3</b>	Los Pacientes estuvieron en condición de (NPO) y a los que se les suspendió la Nutrición Parenteral Total (NPT) 24 horas previas a la intervención quirúrgica. La NPT se les reinició el primer día del postoperatorio.
<b>Grupo 4</b>	Los Pacientes estuvieron en condición de (NPO) y a los que se les suspendió la NPT, 24 horas previas a la intervención quirúrgica. Se les reinició la NPT suplementada con arginina el primer día del postoperatorio.

## DETERMINACIÓN DE HIDROXIPROLINA POR EL MÉTODO DE H.E. FIRSCHEIN Y J.P. SHILL MODIFICADO

### *Fundamento*

El método está basado en la oxidación de la hidroxiprolina con Cloramina T hasta pirrol – 2- ácido carboxílico el cual es convertido a pirrol por acción del calor, posteriormente se forma un cromóforo por la reacción con el p – dimetilaminobenzaldehído (Reactivo de Erlich), que es cuantificado espectrofotométricamente.

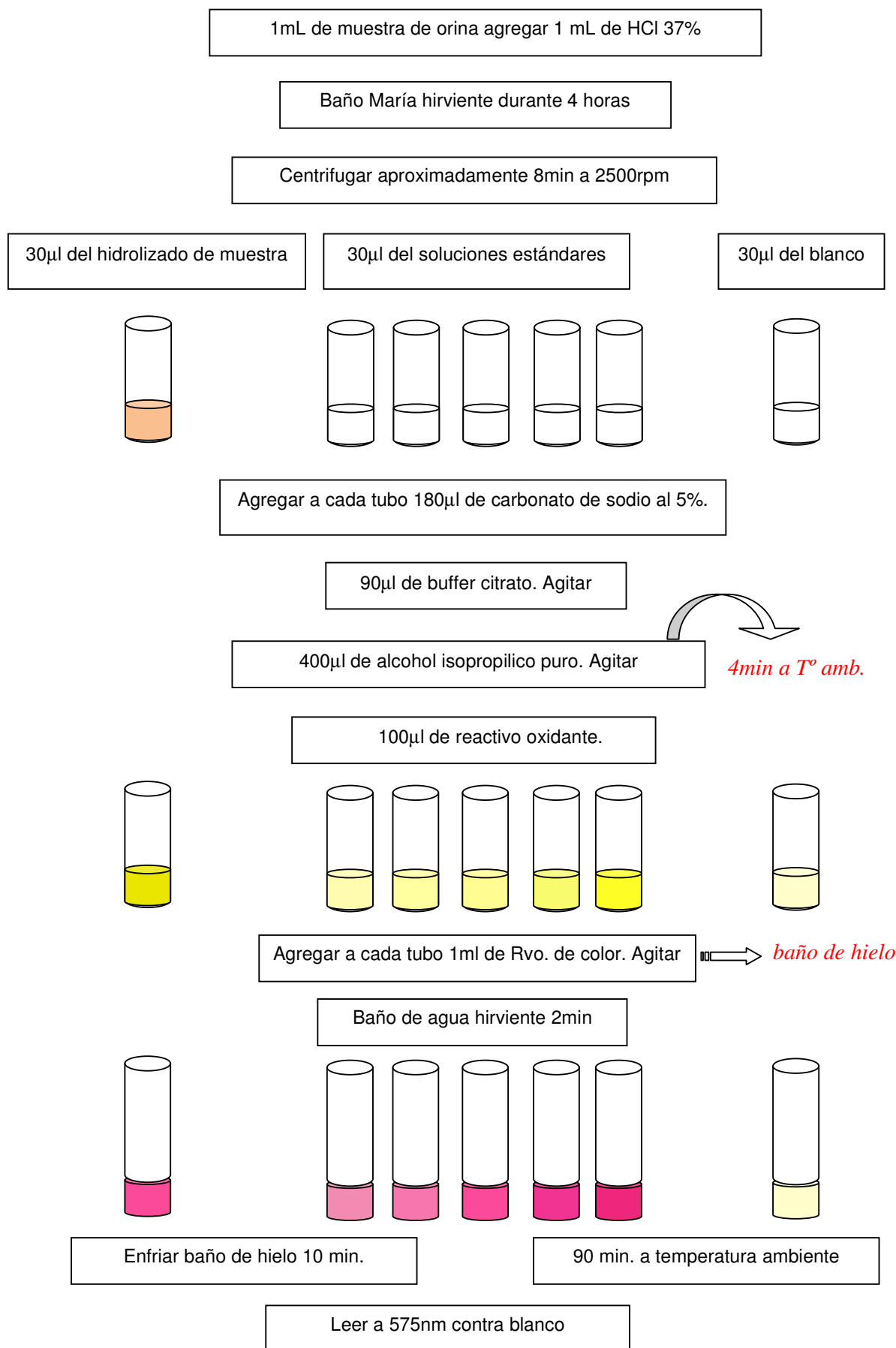
La muestra de orina requiere primero una hidrólisis ácida para liberarla de los péptidos a los que está ligada en su excreción.<sup>32, 34</sup>

### *Reactivos:*

- Ácido Clorhídrico 37%
- Carbonato de Sodio 5%
- Alcohol Isopropílico Q.P.
- Solución Buffer Citrato 0.1M pH 6.0
- Solución Buffer Acetato - Citrato pH 6.0
- Reactivo Oxidante: Cloramina T
- Reactivo de Color: p – dimetil amino benzaldehído
- Solución Stock de Hidroxiprolina 500ug/ml a partir de la cual se preparan los estándares de 10, 20, 30, 40 y 50 ug/mL.
- Solución Blanco: Ácido Clorhídrico: Agua destilada (1:1)

*Materiales y Equipos:*

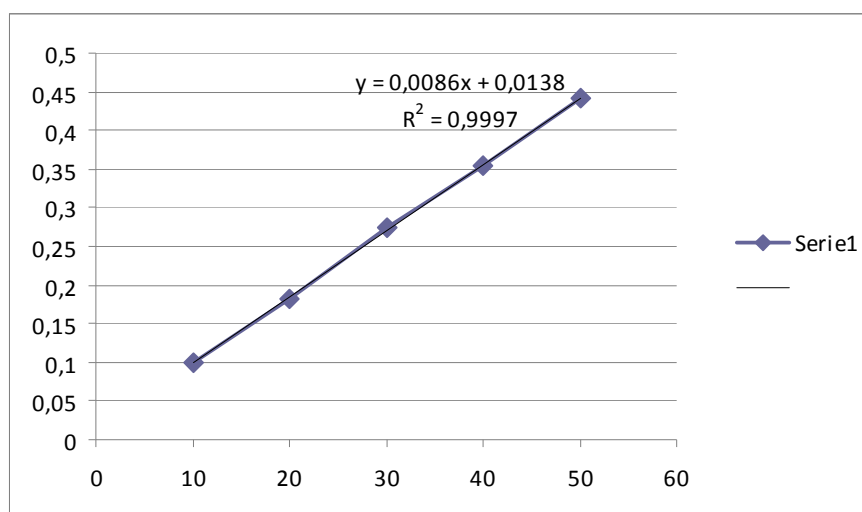
- Fiolas de Vidrio de 50mL, 100mL, 1000mL.
- Sistema de Baño de Hielo
- Sistema de Baño María Hirviente
- Centrífuga AB LARS LJUNGBERG & Co.
- Espectrofotómetro UV
- Balanza Analítica Metler Toledo
- Estufa Precision Scientific Co.
- Micropipeta 100uL, 400uL.
- Tubos de Pyrex con tapa hermética de 10mL
- Cubetas desechables de 1.5ml semimicro de 12.5x12.5x45mm
- Computadora Personal Pentium IV.



## IV. RESULTADOS

Las muestras obtenidas fueron analizadas en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, según la técnica descrita anteriormente.

Obtuvimos la Curva de Calibración:



**Gráfico N°1. Curva de Calibración.**

*Tabla N°4. Resultados de Concentración vs. Absorbancia para la Curva de Calibración.*

Conc (ug/mL)	Abs
10	0,099
20	0,183
30	0,275
40	0,355
50	0,441



Los resultados obtenidos de las muestras, para cada Grupo de Estudio, se muestran a continuación en las tablas.

*Tabla N°5. Concentración de Hidroxiprolina Urinaria en el Grupo 1*

<b>Grupo 1: VOLUNTARIOS SANOS</b>	
	Conc(ug/mL)
1	4,530
2	6,095
3	4,303
4	4,630
5	5,313
6	5,188
7	4,467
8	4,273
9	4,401
10	4,336

*Tabla N°6. Concentración de Hidroxiprolina Urinaria en los tres días de estudio,  
en el Grupo 2.*

<b>Grupo 2: PACIENTES QUIRURGICOS</b>			
	ConcPO <sub>0</sub> (ug/mL)	ConcPO <sub>1</sub> (ug/mL)	ConcPO <sub>3</sub> (ug/mL)
1	0,109	9,008	3,636
2	1,173	3,074	0,576
3	1,312	3,128	8,683
4	5,071	3,268	0,386
5	1,214	6,006	1,343
6	0,813	1,428	1,323
7	0,318	0,408	1,131
8	0,196	1,670	0,567
9	2,317	11,432	3,292
10	0,290	0,386	0,972
11	0,512	0,538	0,397

*Tabla N°7. Concentración de Hidroxiprolina Urinaria en los tres días de estudio,  
en el Grupo 3.*

<b>Grupo 3: PACIENTES QUIRURGICOS C/NPT</b>			
	<b>S/ARG</b>		
	ConcPO <sub>0</sub> (ug/mL)	ConcPO <sub>1</sub> (ug/mL)	ConcPO <sub>3</sub> (ug/mL)
1	2,045	5,585	2,230
2	1,164	4,268	1,585
3	1,367	4,929	1,908
4	1,581	3,983	2,069
5	1,812	4,484	1,988
6	2,226	5,934	2,415
7	2,463	6,523	3,148
8	1,524	4,992	1,818
9	1,216	4,303	1,718
10	1,563	4,648	2,134

*Tabla N°8. Concentración de Hidroxiprolina Urinaria en los tres días de estudio,  
en el Grupo 4.*

<b>Grupo 4: PACIENTES QUIRURGICOS C/NPT C/ARG</b>			
	ConcPO <sub>0</sub> (ug/mL)	ConcPO <sub>1</sub> (ug/mL)	ConcPO <sub>3</sub> (ug/mL)
1	2,141	20,130	4,238
2	3,154	21,209	6,108
3	3,824	26,860	6,810
4	3,048	21,022	6,102
5	3,344	21,708	6,512
6	3,176	22,546	6,206
7	2,690	20,614	5,829
8	3,758	21,440	6,542
9	2,152	21,209	4,545
10	2,400	21,759	2,557

## 4.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

El análisis estadístico de los resultados se realizó en los tres días: 0, 1 y 3 dando por resultado niveles medios diferentes para los tres días de estudio ( $p < .001$ ).

*Tabla N°9. Estadísticos Descriptivos*

<i>Días</i>	<i>Grupo</i>	<i>Media</i>	<i>Desv. Std.</i>	<i>N</i>
Día 0	Voluntarios sanos	4.75	0.59	10
	Quirúrgicos	1.21	1.44	11
	Quirúrgicos S/Arginina	1.70	0.43	10
	Quirúrgicos C/Arginina	2.97	0.61	10
Día 1	Voluntarios sanos	4.75	0.59	10
	Quirúrgicos	3.67	3.68	11
	Quirúrgicos S/Arginina	4.96	0.81	10
	Quirúrgicos C/Arginina	21.85	1.88	10
Día 3	Voluntarios sanos	4.75	0.59	10
	Quirúrgicos	2.03	2.47	11
	Quirúrgicos S/Arginina	2.10	0.44	10
	Quirúrgicos C/Arginina	5.54	1.35	10

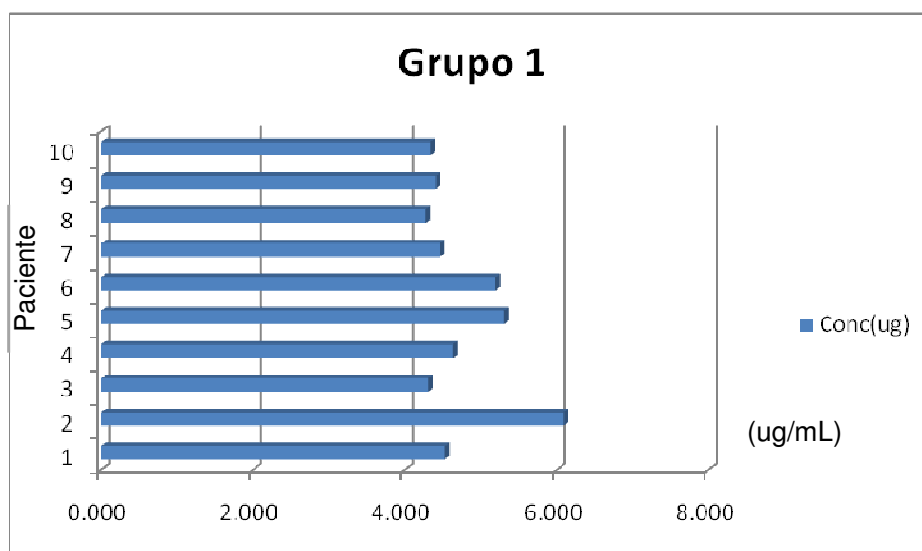


Gráfico N°2. Niveles de Hidroxiprolina Urinaria en (ug/mL) para el Grupo 1  
(Voluntarios sanos)

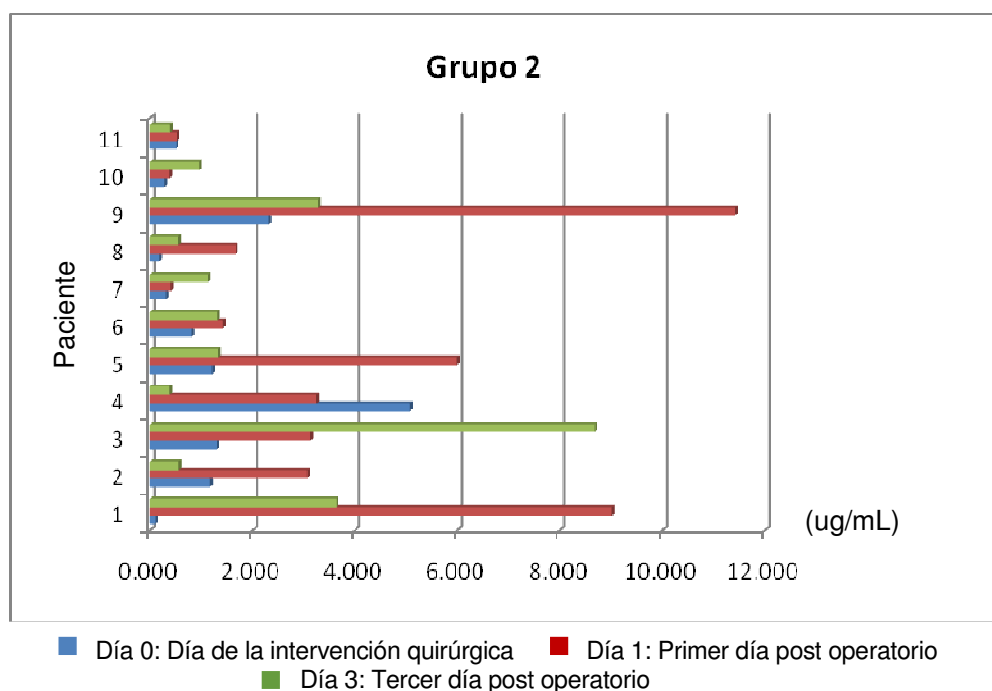
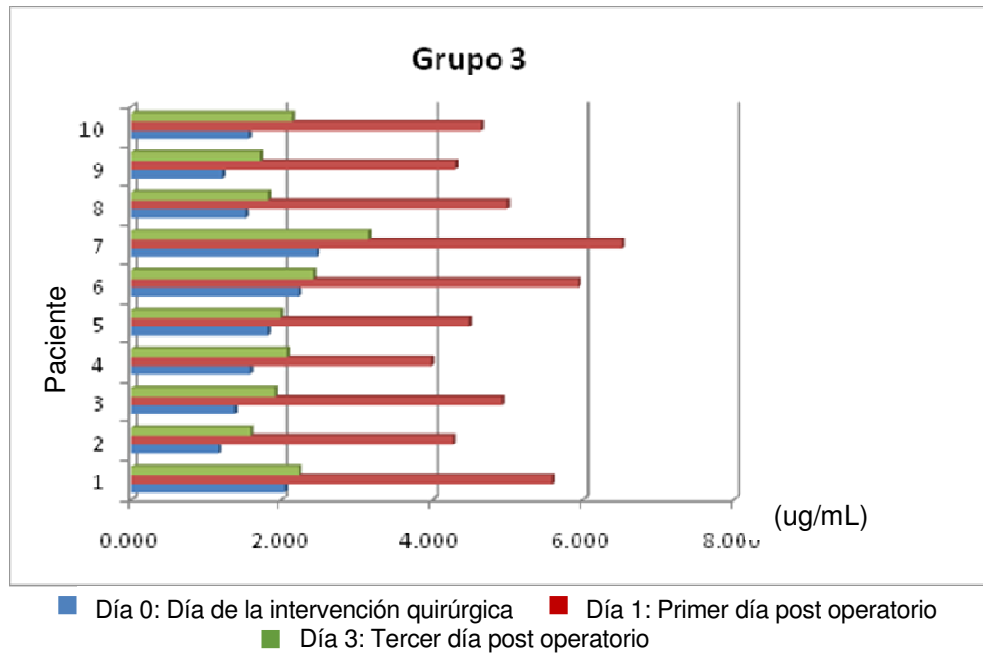
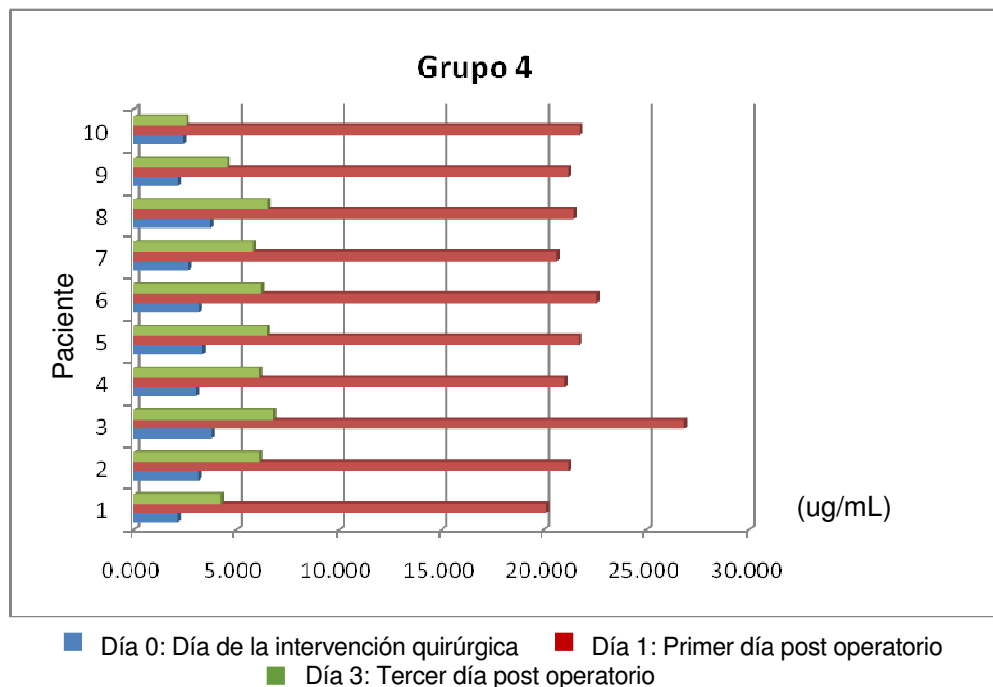


Gráfico N°3. Comparación de los Niveles de Hidroxiprolina Urinaria en (ug/mL)  
en los tres días de estudio para el Grupo 2 (Pacientes Quirúrgicos)



*Gráfico N°4. Comparación de los Niveles de Hidroxiprolina Urinaria en (ug/mL) en los tres días de estudio para el Grupo 3 (Pacientes Quirúrgicos c/NPT s/ARG).*



*Gráfico N°5. Comparación de los Niveles de Hidroxiprolina Urinaria en (ug/mL) en los tres días de estudio para el Grupo 4 (Pacientes Quirúrgicos c/NPT c/ARG).*

Posteriormente se realizó el análisis por Comparaciones Múltiples en los tres días de estudio, obteniendo los siguientes resultados, mostrados en las tablas N°10, 11 y 12.

*Tabla N°10.Comparaciones Múltiples en el Día 0 (basada en medias observadas)*

	Grupo " I "	Grupo " J "	Diferencia entre medias (I - J)	Error Típico	Significación
<b>TAMHANE</b>	VOLUNTARIOS SANOS	QUIRÚRGICOS	2.451	0.582	0.007
	VOLUNTARIOS SANOS	QUIR. SIN ARGININA	1.833	0.253	0.000
	VOLUNTARIOS SANOS	QUIR. CON ARGININA	-5.368	0.387	0.000
	QUIRÚRGICOS	QUIR. SIN ARGININA	-0.618	0.576	0.887
	QUIRÚRGICOS	QUIR. CON ARGININA	-7.819	0.646	0.000
	QUIR. SIN ARGININA	QUIR. CON ARGININA	-7.200	0.378	0.000
<b>T3 DE DUNNET</b>	QUIRÚRGICOS	VOLUNTARIOS SANOS	-2.451	0.582	0.006
	QUIR. SIN ARGININA	VOLUNTARIOS SANOS	-1.833	0.253	0.000
	QUIR. CON ARGININA	VOLUNTARIOS SANOS	5.368	0.387	0.000

Según la prueba de Tamhane, hay diferencias significativas entre Voluntarios Sanos y cada uno de los demás grupos.

Además se observa que no existe significancia entre Quirúrgicos y Quirúrgicos S/Arginina ( $p = 0.887$ ); pero sí existe diferencias significativas entre el grupo de Quirúrgicos y Quirúrgicos C/Arginina, siendo este resultado relevante para el estudio.

Al realizar las pruebas T de Dunnet que tratan al grupo de Voluntarios Sanos y lo compara con los demás grupos de estudio, observando que cada media de los tres grupos de pacientes quirúrgicos difiere significativamente de la media del grupo control.



Tabla N°11. Comparaciones Múltiples en el Día 1

	Grupo " I "	Grupo " J "	Diferencia entre medias (I - J)	Error Típico	Significación
<b>TAMHANE</b>	VOLUNTARIOS SANOS	QUIRÚRGICOS	1.090	1.120	0.929
	VOLUNTARIOS SANOS	QUIR. SIN ARGININA	-0.210	0.320	0.987
	VOLUNTARIOS SANOS	QUIR. CON ARGININA	-17.100	0.620	0.000
	QUIRÚRGICOS	QUIR. SIN ARGININA	-1.300	1.140	0.859
	QUIRÚRGICOS	QUIR. CON ARGININA	-18.180	1.260	0.000
	QUIR. SIN ARGININA	QUIR. CON ARGININA	-16.880	0.650	0.000
<b>T3 DE DUNNET</b>	QUIRÚRGICOS	VOLUNTARIOS SANOS	-1.090	1.120	0.900
	QUIR. SIN ARGININA	VOLUNTARIOS SANOS	0.210	0.320	0.983
	QUIR. CON ARGININA	VOLUNTARIOS SANOS	17.100	0.620	0.000

En este periodo las diferencias significativas corresponden a *Sig.* = 0.00 ( $p < 0.001$ ) es decir, la del grupo de Quirúrgicos c/arginina es la que más destaca. Las demás diferencias no son significativas.

Tabla N°12. Comparaciones Múltiples en el Día 3

	Grupo " I "	Grupo " J "	Diferencia entre medias (I - J)	Error Típico	Significación
<b>TAMHANE</b>	VOLUNTARIOS SANOS	QUIRURGICOS	2.726	0.768	0.026
	VOLUNTARIOS SANOS	QUIR. SIN ARGININA	2.652	0.234	0.000
	VOLUNTARIOS SANOS	QUIR. CON ARGININA	-0.791	0.465	0.516
	QUIRÚRGICOS	QUIR. SIN ARGININA	-0.074	0.757	1.000
	QUIRÚRGICOS	QUIR. CON ARGININA	-3.517	0.858	0.005
	QUIR. SIN ARGININA	QUIR. CON ARGININA	-3.444	0.448	0.000
<b>T3 DE DUNNET</b>	QUIRÚRGICOS	VOLUNTARIOS SANOS	-2.726	0.768	0.024
	QUIR. SIN ARGININA	VOLUNTARIOS SANOS	-2.652	0.234	0.000
	QUIR. CON ARGININA	VOLUNTARIOS SANOS	0.791	0.465	0.471

Según la prueba de Tamhane, en el Día 3 existen diferencias significativas entre el grupo de Quirúrgicos C/Arginina y Quirúrgicos S/Arginina ( $p < 0.05$ ).

## V. DISCUSIONES

- La proceso de cicatrización se inicia después de producida la injuria sobre el tejido, este desencadena una serie de procesos enzimáticos y mecanismos biológicos, que van desde un suficiente aporte proteico, con una adecuada presencia y utilización de oxígeno en el área afectada dando como resultado la formación del colágeno, por lo tanto la regeneración del tejido injuriado. La hidroxiprolina es el aminoácido más importante para la formación del colágeno; tanto su síntesis como su metabolismo se ven reflejados en las variaciones en su excreción por la vía urinaria. Los resultados en el estudio son, precisamente obtenidos al cuantificar la excreción de hidroxiprolina por esta vía. Los valores de la concentración de Hidroxiprolina Urinaria en los cuatro grupos de estudio (Grupo 1, 2, 3 y 4) son variables durante los tres días en que los pacientes fueron evaluados (0, 1 y 3 días), el análisis estadístico realizado muestra la existencia de una relación entre las variables analizadas (días vs concentración), siendo estas estadísticamente significativas.
- En el Día 0 (día de la intervención quirúrgica), los niveles de hidroxiprolina urinaria en los Grupos 2, 3 y 4 se encuentran disminuidos posiblemente, por el estado de stress fisiológico, restricción calórica pre operatoria y en algunos casos malnutrición por lo que no llegan a cumplir el aporte diario de proteínas; a diferencia del Grupo 1 que sí satisfacen su ingesta diaria. Además en la comparación entre los grupos 2, 3 y 4 también existe una variación de estos niveles, pues la respuesta de los pacientes al estrés pre

quirúrgico es variable, pero mantienen los niveles de hidroxiprolina disminuidos.

- En el Día 1, ya se pueden observar las primeras diferencias entre los valores de excreción urinaria de hidroxiprolina (se produjo un aumento en la excreción) entre los Grupos 2, 3 y 4 debido principalmente a que los pacientes ya fueron sometidos a la injuria, internamente el organismo reacciona presentando mayor necesidad de sintetizar el colágeno para recuperar la homeostasis, en este periodo se inicia el proceso de cicatrización (fase inflamatoria), la activación de la cascada de la coagulación, liberación de citocinas y factores de crecimiento necesarios para las fases posteriores, además se acelera el proceso de degradación del colágeno “viejo”, por ello se observa aún una mayor eliminación de hidroxiprolina por la vía urinaria.
- En el Día 3, cuando el proceso cicatrización está más avanzado pasando por su fase de proliferación (de células endoteliales y fibroblastos), es que se inicia la síntesis del colágeno, por lo tanto se produce una mayor utilización de la hidroxiprolina (aminoácido más importante de la molécula de colágeno), así mismo se produce una menor excreción, como se ven en los resultados, siendo mucho más evidente esto en los pacientes del Grupo 4 a los que se les suplementó la nutrición artificial con arginina.

- La cicatrización gastrointestinal, a diferencia de la cutánea, sucede mucho más rápido, es por ello que se observa cambios ya en etapas iniciales del proceso de cicatrización.

## VI. CONCLUSION

Del estudio realizado en 10 pacientes con neoplasias gástricas que fueron intervenidos quirúrgicamente y a quienes se les administró nutrición parenteral suplementada con arginina en dosis de 8.3g/día, se concluye:

1. Entre la nutrición por vía oral y la nutrición artificial vía parenteral suplementada con arginina; se evidencia que este aminoácido está siendo utilizado, pues se modifican los valores de la excreción de la hidroxiprolina urinaria, encontrándose concentraciones de 2.03 ug/mL y de 5.54 ug/mL respectivamente.
2. Al comparar la suplementación en pacientes quirúrgicos se encontraron concentraciones de hidroxiprolina de 2.1 a 5.54 ug/mL, lo que indica el rol importante de la arginina en el proceso de cicatrización.
3. Todo lo anteriormente mencionado demuestra que existe una relación entre los niveles de hidroxiprolina excretada y los niveles de arginina, además esta relación se evidencia con mejores resultados en los pacientes a los que se les administró arginina por vía parenteral.

## BIBLIOGRAFIA

1. Farreras C. Influencia de una dieta enteral suplementada con arginina, RNA, ácidos grasos omega – 3 en el proceso de cicatrización. U.A.B. 5 –23. 2000.
2. Haydock D, Hill GL. Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition. Br. J Surg. 74(4):320-3. 1987.
3. Pereira C. Pautas de formulación de Nutrición Parenteral. España. 2005.
4. Moreno J. Nutrición Parenteral. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2004 – 6: 343-350.
5. Gómez C, Rodríguez L, Luengo P, Recomendaciones y Protocolos de Evaluación y Soporte Nutricional en el paciente adulto con Cáncer. Sociedad Española De Nutrición Básica Y Aplicada. 29 -30. Marzo de 2003.
6. Sitges S. Parenteral Nutrition and the Surgical Patient. Institut Danone 193p -1999.
7. Nicola W. Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. Department of Pharmacy, Glenfield Hospital UK. Nutrition Journal 2003.
8. Vissers Y, Dejong C, Luiking Y. Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency. Am. J. Clin. Nutr. 81: 1142 – 1146. 2005.
9. Abdel-Lah A, Sánchez J, Abdel-Lah O, Parreño F, Iglesias M, Revilla J, Piña J, Gómez A. Parámetros Nutricionales e Inmunológicos en Cirugía Mayor con Inmunonutrición Perioperatoria Nutr. Hosp. v.19 supl.1 Madrid Mayo 2004.

10. Culebras-Fernández J, Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F. y García de Lorenzo A. Nutrición en el Paciente Quirúrgico: Inmunonutrición. Nutr. Hosp. XVI (3) 67-77, 2001.
11. Wilmore D. Enteral and Parenteral Arginine Supplementation to Improve Medical Outcomes in Hospitalized Patients. J. Nut. 134: 2863S – 2867S, 2004.
12. Daly JM, Reynolds J. Immune and Metabolic Effects of Arginine in the Surgical Patient. U. P. 208(4): 512 – 521, 1988.
13. Guoyao W. and Sidney M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. JR. Biochem. J. (1998) 336.
14. Echeverri de Pimiento S, Félix P, Vergara A, Carvajalo C, Castillo M. Guía para Nutrición Parenteral Actual. Enferm. 2003; 6(3):31-38.
15. Brosnan M. and Brosnan J. Renal Arginine Metabolism Department of Biochemistry, Memorial University of Newfoundland, Canada, American Society for Nutritional Sciences 0022-3166/04 2004.
16. Gautam Ch. and Jaimes E. Role of L-Arginine in the Pathogenesis and Treatment of Renal Disease Nephrology Section VA Medical Center, Renal Division and Vascular Biology Institute, University of Miami School of Medicine. J. Nutr. 134: 2801S–2806S, 2004.
17. Villalba A. Vázquez M. La arginina favorece la cicatrización de las anastomosis cólicas experimentales Rev. Cir. Española Volumen 67- Número 3 p. 241 – 246. Marzo 2000.
18. Stechmiller K. Porter T. Arginine immunonutrition in critically ill patients: A clinical dilemma. University Of Florida College Of Nursing, Gainesville, Fla, American Journal of Critical Care Volume 13, No. 1. January 2004.

19. George G. Adverse Gastrointestinal Effects of Arginine and Related Amino Acid. Department of Food Biosciences, University of Reading, UK. J. Nutr. 137: 1693S–1701S, 2007.
20. Chiu-Li Y., Chen-Hsien L., Soul-Chin Ch., Yu-Chen H. and Sung-Ling Y. Effects of arginine-containing total parenteral nutrition on N balance and phagocytic activity in rats undergoing a partial gastrectomy. Institute of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University. British Journal of Nutrition 93, 267–272. 2005
21. Fernández J. Estructura y función de proteínas: colágeno, Ampliación de Tecnología de los Alimentos. Departamento de Ingeniería Química Universidad de Almería. España. 2007.
22. Prockop D. y Guzmán N. Estructura de las Proteínas. Tiempos Médicos. Setiembre 1981.
23. Ogando M. Cicatrización de heridas. Rev Cent Dermatol Pascua; 4(3): 185-192, 1995.
24. Larragay M. Marcadores Bioquímicos del Turnover Óseo en el recién nacido. Universidad Complutense de Madrid. Pág. 28,29, 30. Madrid 1995
25. Abaunza H. La cicatrización normal. Rev. Colomb Cir 1991; 6(Esp.).
26. Phillips S. Physiology of wound healing and surgical wound care. National Institute of Health, Bethesda. USA Nov-Dec; 46 (6): S2-5. 2000.
27. Gutiérrez R. Manual de urgencias: Técnicas de tratamiento para heridas quirúrgicas. Fundación Jiménez Díaz Madrid. [www.trainmed.com](http://www.trainmed.com). 2002.
28. Medina J. Eficacia del Nitroprusiato de Sodio sobre la cicatrización de las anastomosis intestinales, Colombia, noviembre 2001



29. Felzani R. Cicatrización de los Tejidos en cirugía. Vol. 43, Nº 3 Venezuela Mayo 2005.
30. Monti G, Cardonatti G. Nutritional Support to patients undergoing gastrointestinal surgery. Revista de la Asociación Médica Argentina. Vol. 120, Número 2 de 2007.
31. Barbul A. Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. J Parenteral Enteral Nutr. Mar-Apr; 10(2):227-38. 1986.
32. Firschein H, Shill, J. The Determination of Total Hidroxioproline in Urine and Bone Extracts. Anlalytical Biochemestry. 14, 296 – 301. 1966.
33. Arrieta A, Balarezo J, Fernández X, Instituto Peruano de Seguridad Social. Gerencia Central de Producción de Servicios de Salud. Gerencia de Servicios Hospitalarios Protocolos de Soporte Nutricional Artificial 1997 - Lima Perú. 1997.
34. Calderón C, Dage J, Mejico M. Evaluación de Hidroxiprolina Urinaria como indicador de Osteoporosis tipo I frente a Calcio y densitometría ósea. U.N.M.S.M 1998.


## ANEXO 1

### Formato de Toma de Datos por Paciente

NOMBRE DEL PACIENTE						N°CAMA:	
DIAGNOSTICO					PESO:	EDAD:	SEXO:
PROG. SOP					NUTRICION		
EXAM. AUXILIARES							
GLUCOSA	UREA	CREATININA	ALBUMINA	PROTEINAS T.			
OPERACIÓN							
PO <sub>0</sub>							
PO <sub>1</sub>							
PO <sub>2</sub>							
PO <sub>3</sub>							

## ANEXO 2

### Formato de Formulación de Nutrición Parenteral Total



**EsSalud**  
MAS SALUD PARA MAS PERUANOS

**USNA 3B**  
Unidad Soporte Nutricional  
Red Asistencial Rebagliati

HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

#### INDICACIONES DE NUTRICIÓN PARENTERAL

##### UNIDAD DE SOPORTE NUTRICIONAL ARTIFICIAL y METABOLICA

**I.- FILIACION**

PACIENTE : \_\_\_\_\_ AUTOGENERADO : \_\_\_\_\_  
 SERVICIO : \_\_\_\_\_ N°CAMA : \_\_\_\_\_ EDAD : \_\_\_\_\_ PESO : \_\_\_\_\_  
 DIAGNOSTICO: \_\_\_\_\_ FECHA DE INICIO : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ HORA DE INICIO : \_\_\_\_\_

**II.- NUTRICIÓN PARENTERAL**

PERIFÉRICA (    )                      TOTAL (    )

**III.- FORMULA PARENTERAL**

NUTRIENTES	REQUERIMIENTO
NITROGENO	G
GLUCOSA	G
SODIO	mEq
POTASIO	mEq
FOSFATO	mEq
MAGNESIO	mEq
CALCIO	mEq
SULFATO DE ZINC	ml
CLORURO/ACETATO	mEq
OLIGOELEMENTOS	ml
VITAMINAS	ml
AGUA	CSP/día
INSULINA	UI
LÍPIDOS	G/día

VOLUMEN DE BOLSA	ml
VOLUMEN DE LÍPIDOS	ml
VOLUMEN TOTAL	ml

**IV.- VELOCIDAD DE INFUSION**

BOLSA : \_\_\_\_\_ ml / h                      LÍPIDOS : \_\_\_\_\_ ml / h  
 TOTAL HORAS: \_\_\_\_\_                      TOTAL HORAS: \_\_\_\_\_


**V.- RECOMENDACIONES**

- 1.- Control de Glicemia
- 2.- Vitamina K una ampolla endovenoso cada 7 días
- 3.- Si el paciente va a ser operado suspender la Nutrición Parenteral.
- 4.- Realizar el balance hídrico estricto
- 5.- Comunicarse con USNA al anexo 3723 si se presentara algún problema
- 6.- NPP Nutrición Parenteral Periférica sólo se administra durante cinco días
- 7.- Devolver las bombas de infusión al término del tratamiento al 3°B USNA

## ANEXO 3

### Formato de Solicitud de Preparación de Nutrición Parenteral

#### Total



**EsSalud**  
MAS SALUD PARA MAS PERUANOS

**RED ASISTENCIAL REBAGLIATI**

**UNIDAD DE NUTRIENTES ENTERALES Y PARENTERALES (UNEP)**  
UNIDAD DE SOPORTE NUTRICIONAL ARTIFICIAL Y METABÓLICO

**DPTO. DE CIRUGIA GENERAL**  
**DPTO. DE FARMACIA**

**UNIDAD NUTRIENTE PARENTERAL**

PACIENTE : \_\_\_\_\_

SERVICIO : \_\_\_\_\_ N°CAMA : \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO: \_\_\_\_\_

AUTOGENERADO : \_\_\_\_\_

EDAD : \_\_\_\_\_ PESO : \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO : \_\_\_\_\_

DIAS DE TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_

NUTRIENTES	USNA	UNEP / VOL	PRODUCTOS	UNIDAD
NITROGENO	G	mL	Aminoacidos	%
GLUCOSA	G	mL	Dextrosa 50%	
SODIO	mEq	mL	Cloruro de sodio 20%	
POTASIO	mEq	mL	Cloruro de potasio	
FOSFATO	mEq	mL	Fosfato de potasio	
MAGNESIO	mEq	mL	Sulfato de magnesio	
CALCIO	mEq	mL	gluconato de calcio	
SULFATO DE ZINC	mL	mL	Sulfato de zinc	
CLORURO/ACETATO	mEq	mL	Acetato de	
OLIGOELEMENTOS	mL	mL	Elementos traza	
VITAMINAS	mL	mL	Multivitaminico	
AGUA	CSP/día	mL	Agua destilada x 1L	
INSULINA	UI			
BOLSA				
OTROS				
VOLUMEN TOTAL (VT)	ml	VT :	ml	
LÍPIDOS	G/día	VT :	ml	Lípidos 20%
OBSERVACIÓN:				

(A) = Añadir

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (NPT)

NUTRICIÓN PARENTERAL PERIFERICA (NPP)

Día	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°
Fecha									
Digitado									

Día	10°	11°	12°	13°	14°	15°	16°	17°	18°
Fecha									
Digitado									

\_\_\_\_\_  
FIRMA Y SELLO  
QUIMICO FARMACEUTICO  
RESPONSABLE

\_\_\_\_\_  
FIRMA y SELLO  
MEDICO / NUTRICIONISTA  
RESPONSABLE

## ANEXO 4

## Formato de Evaluación – Diagnóstico - Seguimiento del Paciente con Nutrición Parenteral Total

EsSalud - HM ERM

EVALUACION - DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO

UNIDAD VITROCLINICA - U.V. CLINICA

NOMBRE :		PISO :		DIAGNOSTICO :	
AUTOGENERADO:		SEXO :			
EDAD Adultos (años) :		ALT. ROD. cms :			
EDAD Niños (a.m.d):		TALLA cms :			
		P. USUAL Kg :			
		P. IDEAL Kg :		ANTECEDENTES :	

EVALUACION Y DIAGNOSTICO NUTRICIONAL		SEGUIMIENTO METABOLICO y NUTRICIONAL		EVOLUCION	
PARAMETRO / FECHA		LABORATORIO / FECHA		FECHA	
DIAGNOSTICO NUTRICIONAL		HEMOGLOBINA g/dl (H = 14, M = 12)			
EVALUACION GLOBAL/SOMATICA		HEMATOCRITO %			
Edemas, Ascitis, Anasarca		LEUCOCITOS cell/mm <sup>3</sup>			
PESO ACTUAL (Kg)		LINFOCITOS %			
% CAMBIO PESO (< 5)		PCR mg/dl (0.0 - 0.5)			
% PESO IDEAL (90 - 110)		AMILASA P. U/L (20 - 100)			
IAC		LIPASA P. U/L (0.0 - 60)			
% GRASA		Fe SERICO			
% P. MAGRO		INDICE SAT. Fe S.			
INDICE CREAT. TALLA (> 90)		PROTEINAS TOT. g/dl (6.6 - 8.7)			
EVALUACION VISCERAL		GLOBULINAS g/dl (2.0 - 3.5)			
TRANSFERRINA mg/dl (200-400)		BILIRRUB. TOT. mg/dl (0.4 - 1.1)			
ALBUMINA g/dl (3.5 - 5.0)		BILIRRUB. DIR. mg/dl (0.00 - 0.50)			
R.T.L. cell/mm <sup>3</sup> (> 2000)		BILIRRUB. IND. mg/dl (0.70 - 0.50)			
		TGO u/L (0 - 32)			
		TGP u/L (0 - 50)			
		FOSFAT. ALCAL. u/L (39 - 117)			
		COLEST. TOT. mg/dl (140 - 220)			
		HDL mg/dl (35 - 65)			
		LDL mg/dl (70 - 130)			
		VLDL mg/dl (0 - 30)			
		COLEST. TOT. / HDL (0 - 5.0)			
		TRIGLICERIDOS mg/dl (60 - 150)			
		GLUCOSA mg/dl (70 - 110)			
		UREA mg/dl (10 - 50)			
		CREATININA mg/dl (0.50 - 1.20)			
		SODIO mmol/L (135 - 145)			
		POTASIO mmol/L (3.5 - 5.00)			
		CALCIO mEq/L (4.3 - 5.1)			
		MAGNESIO mEq/L (1.3 - 2.1)			
		FOSFORO mg/dl (2.7 - 4.5)			

REPLECION NUTRICIONAL		SOLICITUD DE BIOQUIMICA	
VOLUMEN ADMIN. (ml)		FECHA :	
NITROGENO INGERIDO (g)		PERFIL HEPATICO y LIPIDICO	
VOLUMEN ORINA (ml)		PROTEINAS TOT. y FRACCIONA.	
UREA g/dl		BIOQUIMICA	
CREATININA mg/dl		BALANCE NITROGENADO	
NITROGENO EXCRETADO (g)			
NITR. UREICO URINARIO			
BALANCE NITROGENADO (> 2)			
INDICE CATABOLICO (-5 a 0)			



## ANEXO 5

### Formato de Evaluación – Diagnóstico - Seguimiento del Paciente con Nutrición Parenteral Total

#### EVALUACION - DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO

continuación

EVALUACION Y DIAGNOSTICO NUTRICIONAL		SEGUIMIENTO METABOLICO Y NUTRICIONAL		EVOLUCION	
PARAMETRO / FECHA	DIAGNOSTICO NUTRICIONAL	LABORATORIO / FECHA	FECHA	OBSERVACIONES	OBSERVACIONES
<b>EVALUACION GLOBA/SOMATICA</b>					
Edemas, Ascitis, Anasarca		HEMOGLOBINA g/dl (H : 14, M = 12)			
PESO ACTUAL (kg)		HEMATOCRITO %			
% CAMBIO PESO (< 5)		LEUCOCITOS cell/mm <sup>3</sup>			
% PESO IDEAL (90 - 110)		INROCITOS %			
IAC		PCR mg/dl (0.0 - 0.5)			
% GRASA		AMILASA P. U/L (28 - 100)			
% P. MAGRO		LIPASA P. U/L (0.0 - 60)			
INDICE CREAT. TALLA (> 90)		Fe SÉRICO			
EVALUACION VISCERAL		INDICE SAT. Fe S.			
TRANSFERRINA mg/dl (200-400)		PROTEÍNAS TOT. g/dl (6.6 - 8.7)			
ALBUMINA g/dl (3.5 - 5.0)		GLOBULINAS g/dl (2.0 - 3.5)			
R.T.L. cell/mm <sup>3</sup> (> 2000)		BILIRRUB. TOT. mg/dl (0.4 - 1.1)			
		BILIRRUB. DIR. mg/dl (0.00 - 0.50)			
		BILIRRUB. IND. mg/dl (0.20 - 0.50)			
		TGO u/L (0 - 37)			
		TGP u/L (0 - 50)			
		FOSFAT. ALCAL. u/L (39 - 117)			
		COLEST. TOT. mg/dl (140 - 220)			
		HDL mg/dl (35 - 65)			
		LDL mg/dl (70 - 130)			
		VLDL mg/dl (0 - 30)			
		COLET. TOT. / HDL (0 - 5.0)			
		TRIGLICÉRIDOS mg/dl (60 - 150)			
		GLUCOSA mg/dl (70 - 110)			
		UREA mg/dl (10 - 50)			
		CREATININA mg/dl (0.50 - 1.20)			
		SODIO mmol/L (135 - 145)			
		POTASIO mmol/L (3.5 - 5.00)			
		CALCIO mEq/L (4.3 - 5.1)			
		MAGNESIO mEq/L (1.3 - 2.1)			
		FOSFORO mg/dl (2.7 - 4.5)			
<b>REPLECION NUTRICIONAL *</b>					
VOLUMEN ADMIN. (ml)					
NITROGENO INGERIDO (g)					
VOLUMEN ORINA (ml)					
UREA g/dl					
CREATININA mg/dl					
NITROGENO EXCRETADO (g)					
NITR. UREICO URINARIO					
BALANCE NITROGENADO (> 2)					
INDICE CATABOLICO (-5 a 0)					
<b>SOLICITUD DE BIOQUIMICA</b>					
FECHA :					
PERFIL HEPATICO Y LIPIDICO					
PROTEINAS TOT. y FRACCIONA					
BIOQUIMICA					
BALANCE NITROGENADO					

Nutricionista